

Maladies Trophoblastiques Gestationnelles

Pierre Adrien BOLZE, MD

F Golfier, J Massardier, T Hajri, B You, P Rousset, S Patrier

CENTRE FRANÇAIS DE RÉFÉRENCE DES MALADIES TROPHOBLASTIQUES

HANOI 2018



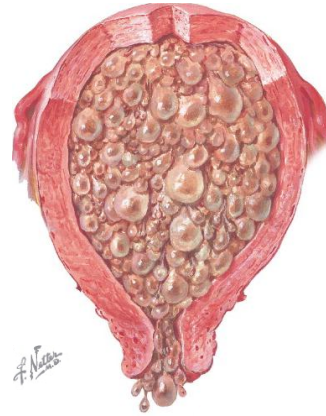
Université Claude Bernard



Maladies trophoblastiques

Mômes

Môme
complète



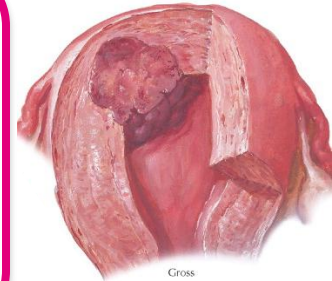
Môme
partielle

15%

1-3%

Tumeurs

Choriocarcinome
Môme invasive
Tumeur du site d'implantation
Tumeur trophoblastique épithélioïde

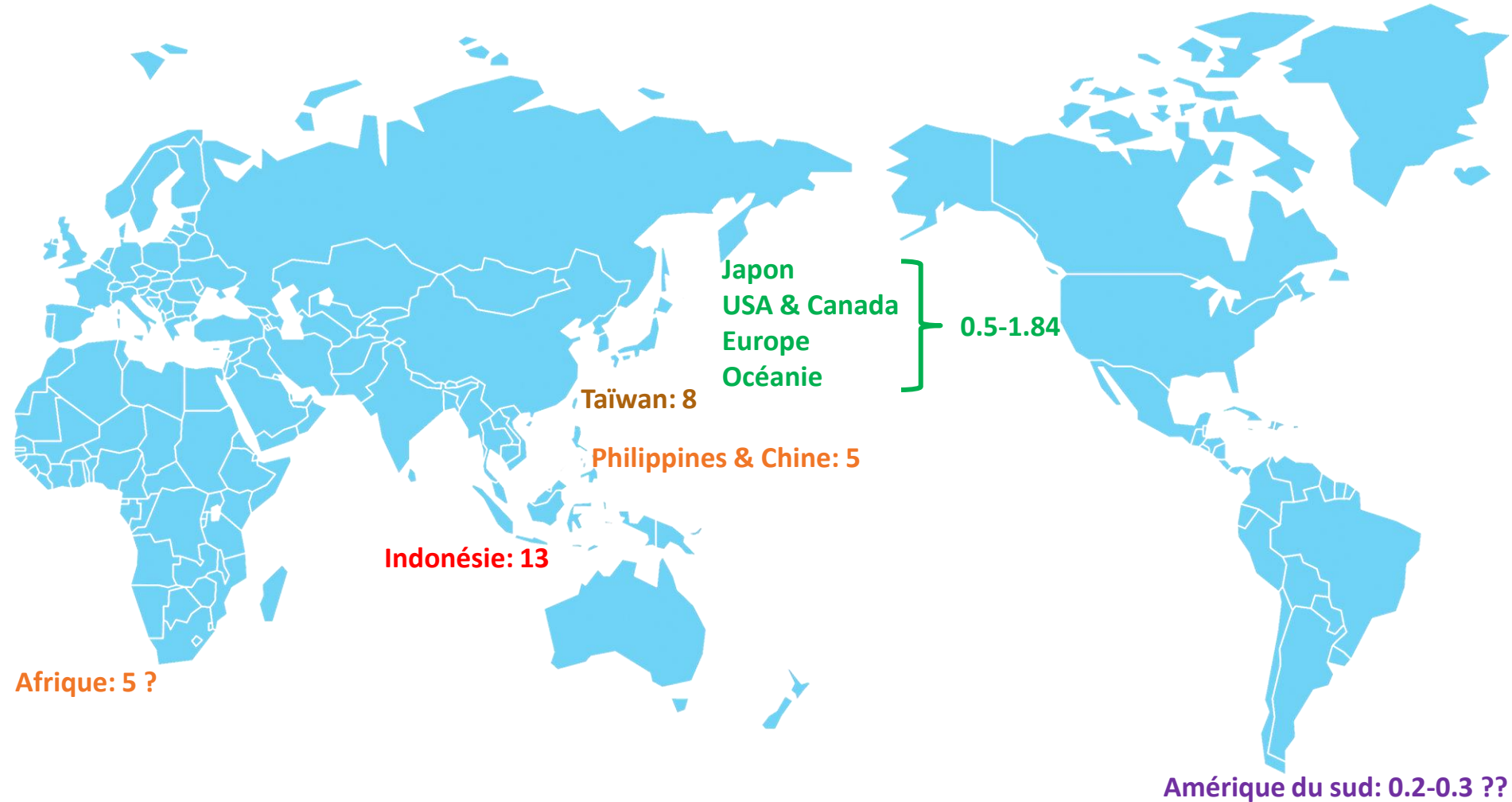


0,00005 %

Grossesse non molaire

Disparités géographiques

Incidence / 1 000 grossesses



Est-ce de plus en plus fréquent ?

• Diminution incidence ?

- Corée (1960-1990): 4.4 à 2.3 /1 000 grossesses
- Japon (1960-1990): 4.9 à 1.9 /1 000 grossesses
- Hollande:
 - + **0.068 / 1 000 accouchements / an**: 1994 à 2001
 - Stabilité de 2002 à 2016

Facteurs de risque

- **Âge :**

- <20 ans: RR = 1.5 - 2
- > 35 ans: RR= 2.5
- > 40 ans: RR= 5

- **Groupe ethnique :**

- Incidence varie entre groupes ethniques d'un même pays
- Asiatiques > européens
- Ajusté sur conditions socio-économiques

Facteurs de risque

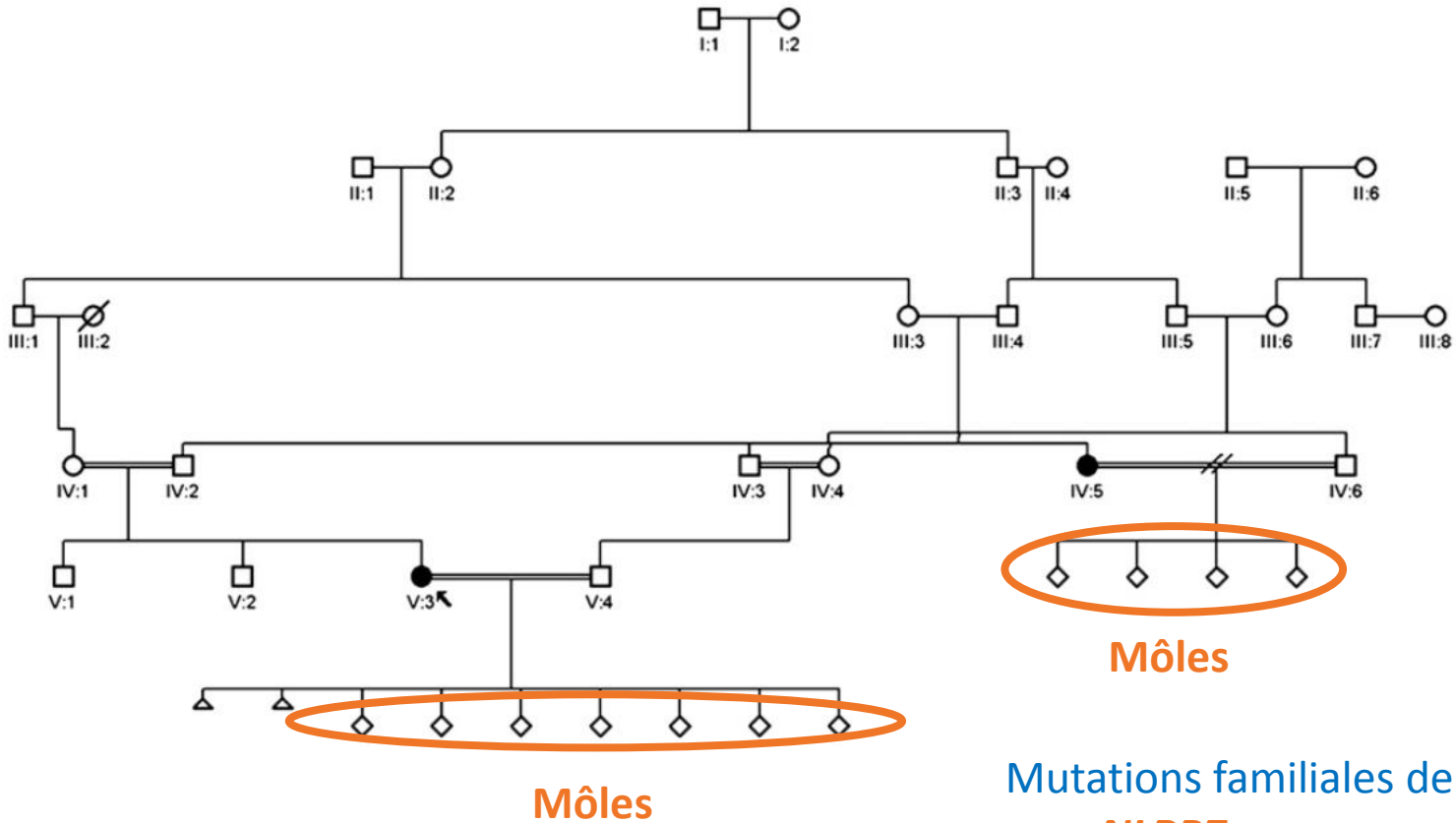
- **Pas d'influence de :**
 - Contraceptif oral
 - Gravité Parité
 - Tabac
 - Exposition aux toxiques
 - Âge paternel
 - Infection virale
 - Groupe sanguin

Risque de récurrence ?

Après	Récurrence	Ref.
1 grossesse molaire	0,6 à 2%	<i>Rice 1989, Garrett 2008</i>
1 môle complète	1%	<i>Eagles 2015</i>
1 mole partielle	<1%	<i>Eagles 2015</i>
2 môles consécutives	15 à 28%	<i>Berkowitz 1998</i>
2 môles complètes	25%	<i>Eagles 2015</i>

Génétique ?

Mômes récurrentes



Mutations familiales de 2 gènes:

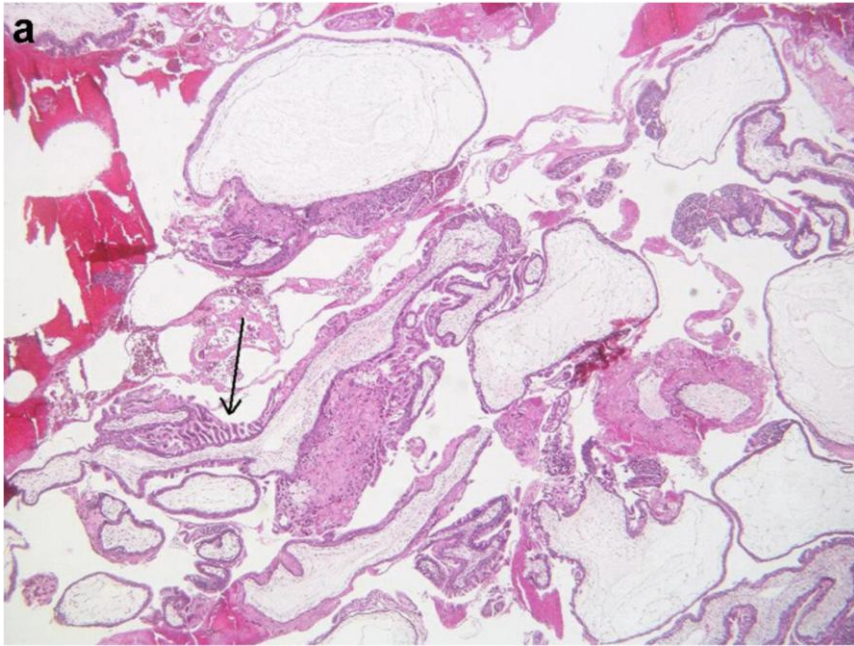
NLRP7

KHDC3L

Distinguer môles complètes / partielles

1. Histologie
2. Imagerie
3. Cytogénétique

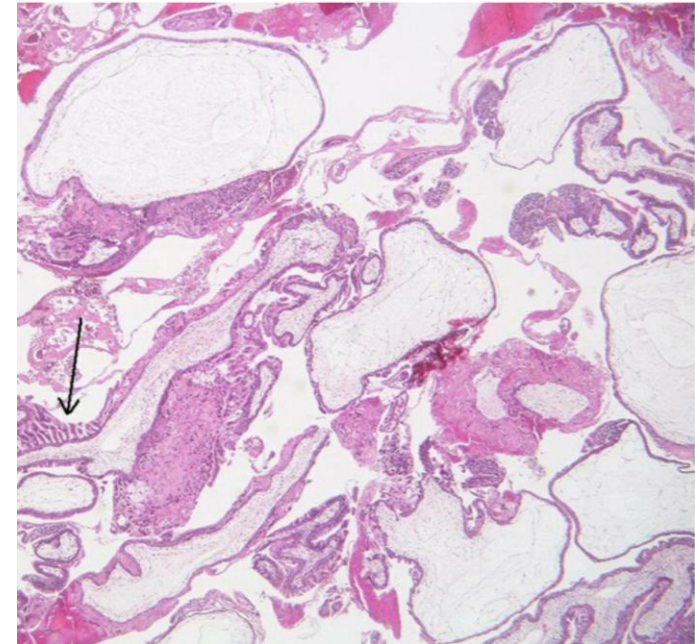
Môles complètes



Môles complètes

• Histologie

- **Pas d'embryon**
- 1 seule population de villosités:
 - grande taille
 - stroma oedémateux
- **Prolifération trophoblastique**
 - Multifocale ou circonférentielle
 - **Atypies** cytonucléaires sévères

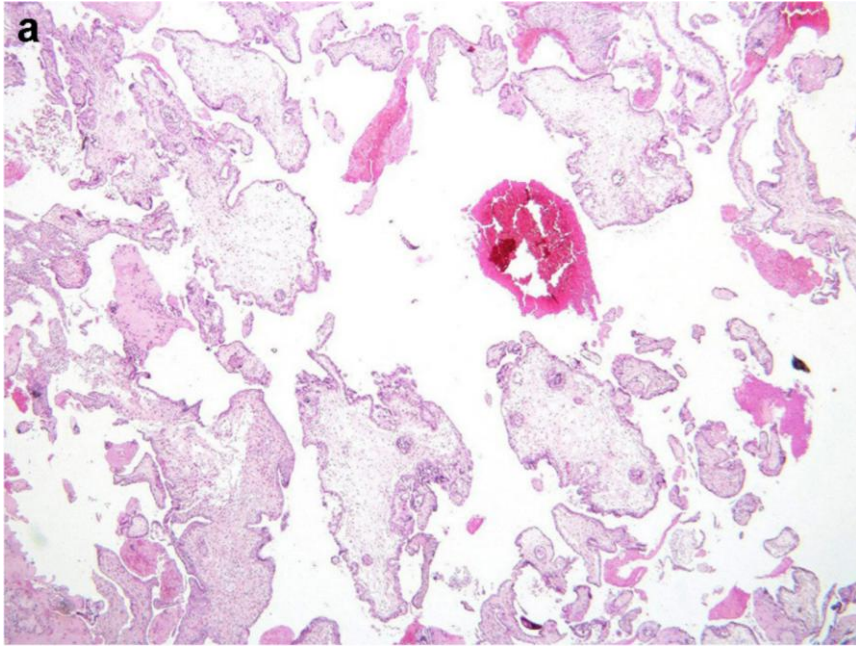


Allias et al. 2014 Ann Pathol

Môles complètes



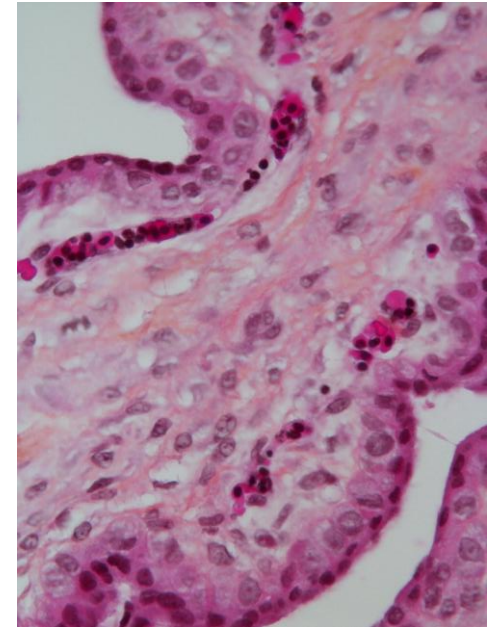
Môles partielles



Môles partielles

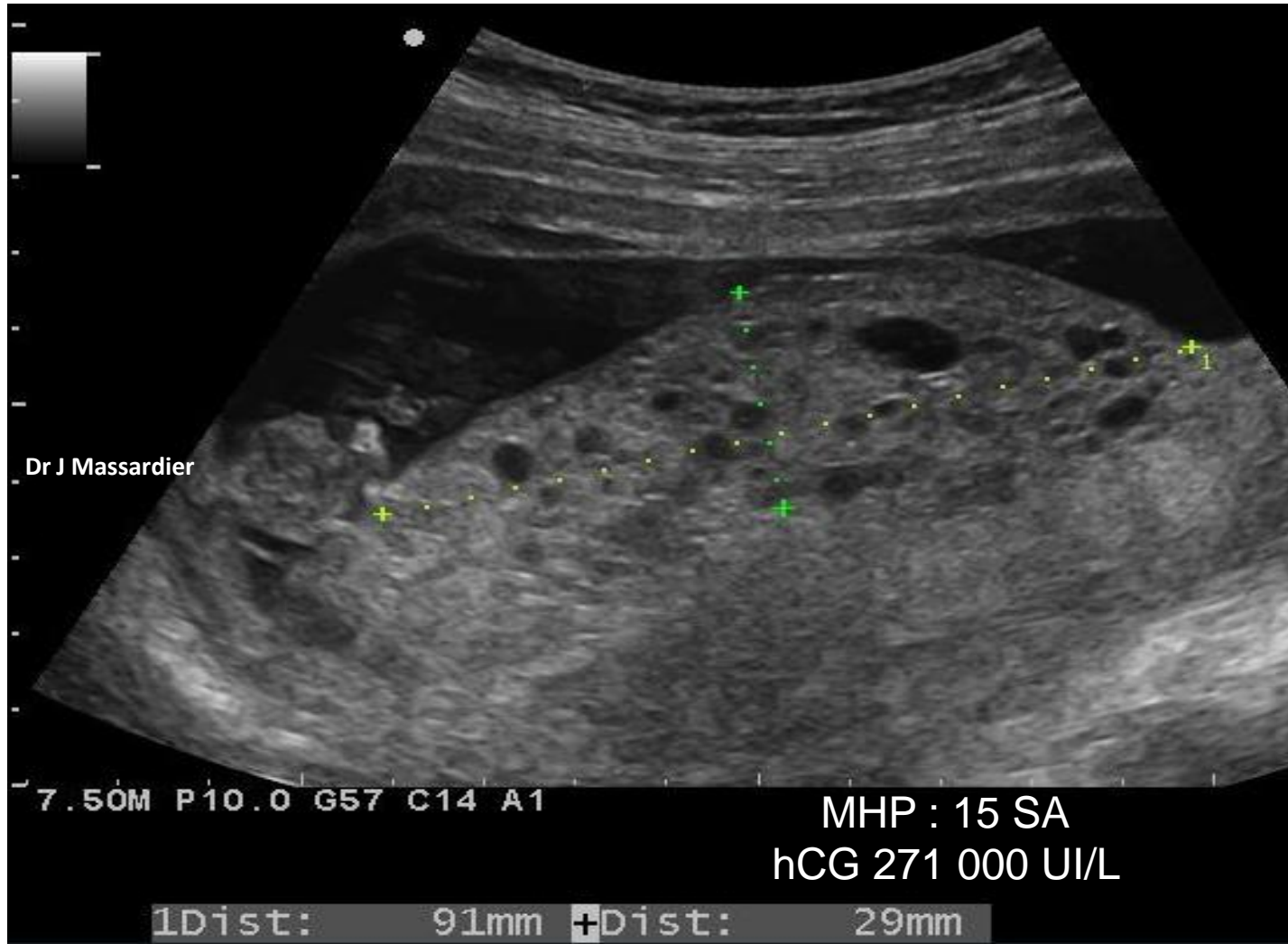
• Histologie

- **Parfois embryon, malformé, non viable**
- 2 populations de villosités:
 - grande taille
 - petite taille fibreuse
- **Prolifération trophoblastique focale**
- Vaisseaux avec hématies nucléées



Dr Allias
Dr Gaillot Durand

Môles partielles



Gold standard ?

Year	First author	n	Hydatidiform mole (n (%))	CHM (n (%))	PHM (n (%))	Ultrasound detection of CHM (n/n (%))	Ultrasound detection of PHM (n/n (%))	Overall ultrasound detection rate (%)
1999	Lazarus ⁹	21	21 (100)	21 (100)	—	12/21 (57)	—	—
1995	Soto-Wright ³	69	69 (100)	69 (100)	—	49/69 (71)	—	—
2000	Benson ⁷	24	24 (100)	24 (100)	—	17/24 (71)	—	—
2001	Sebire ⁵	194	155 (80)	64 (41)	91 (59)	37/64 (58)	16/91 (18)	34
2005	Johns ¹⁰	51	44 (86)	11 (25)	33 (75)	10/11 (90)	16/33 (49)	56
2006	Fowler ⁶	1053	859 (82)	253 (29)	606 (71)	200/253 (79)	178/606 (29)	44
Current study		90	61 (68)	20 (33)	41 (67)	19/20 (95)	8/41 (20)	44

CHM, complete hydatidiform mole; PHM, partial hydatidiform mole.

Gold standard ?

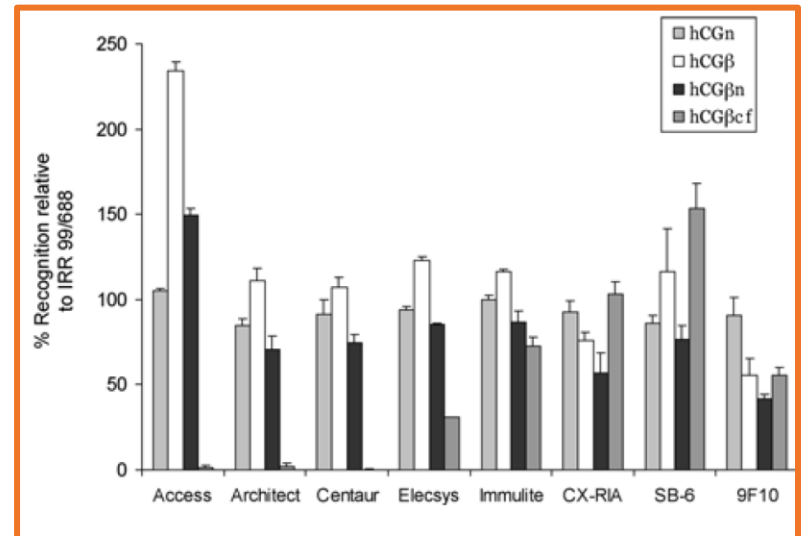
- hCG > 100 000 UI/L ?
 - 46% des môles complètes (Genest 1991)
 - 10% des môles partielles (Soto-Wright 1995)

Concentrations selon l'âge gestationnel (3ème IRP 75/537) :

Absence de grossesse: inférieur à 7 UI/l

Semaines aménorrhée	taux en UI/l	Semaines grosses	taux en UI/l
- 3 semaines :	7 à 71	10 semaines :	46 509 à 186 977
- 4 :	10 à 750	12 :	27 832 à 210 612
- 5 :	217 à 7 138	- 14 :	13 950 à 62 530
- 6 :	158 à 31 795	- 15 :	12 039 à 70 971
- 7 :	3 697 à 163 563	- 16 :	9 040 à 56 451
- 8 :	32 065 à 149 571	- 17 :	8 175 à 55 868
- 9 :	63 803 à 151 410	- 18 :	8 099 à 58 176

Norme **grossesse normale** laboratoire Dyomedeia, février 2018



Harvey *et al.* 2010 J Reprod Med

Gold standard ?

- **Anatomopathologie**

- Présuppose **évacuation du contenu utérin**
- **Diagnostic différentiel** parfois difficile avec:
 - Rétention non molaire
 - Aberration chromosomique (T 13, T 18, 45X0)
 - Grossesse extra-utérine
 - Dysplasie mésoenchymateuse du placenta
- Difficultés liées au **terme précoce**

Traitement d'une môle

- Évacuation utérine
 - Par aspiration sous contrôle échographique
 - Rophylac[®] chez les patientes Rh-
 - **Pas d'embolisation** prophylactique

- Contrôle échographique post-évacuation
 - Entre J7 et J14
 - Car rétention utérine post-curetage : 25%
 - 2ème curetage si rétention > 17 mm
 - Pas de 3ème curetage

Traitement d'une grossesse molaire

- Place de l'hystérectomie

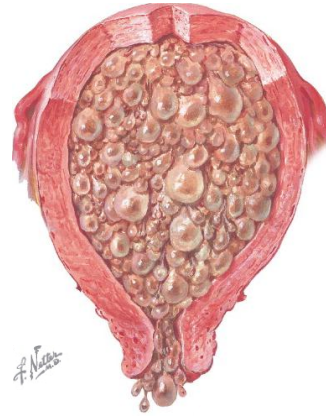
- **Patiente n'ayant plus de désir de grossesse et âge en rapport**
- **La surveillance des hCG post-molaire reste nécessaire**
- **Évolution vers TTG plus faible qu'en cas d'aspiration ?**

20-33% ⇒ 3,5-10%

Maladies trophoblastiques

Mômes

Môme
complète



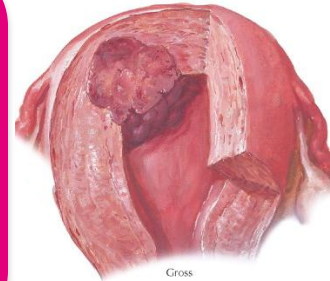
Môme
partielle

15%

1-3%

Tumeurs

Choriocarcinome
Môme invasive
Tumeur du site d'implantation
Tumeur trophoblastique épithélioïde

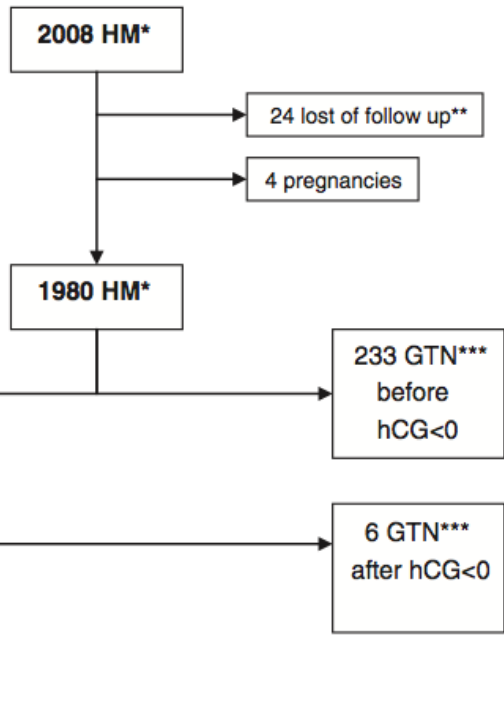


0,00005 %

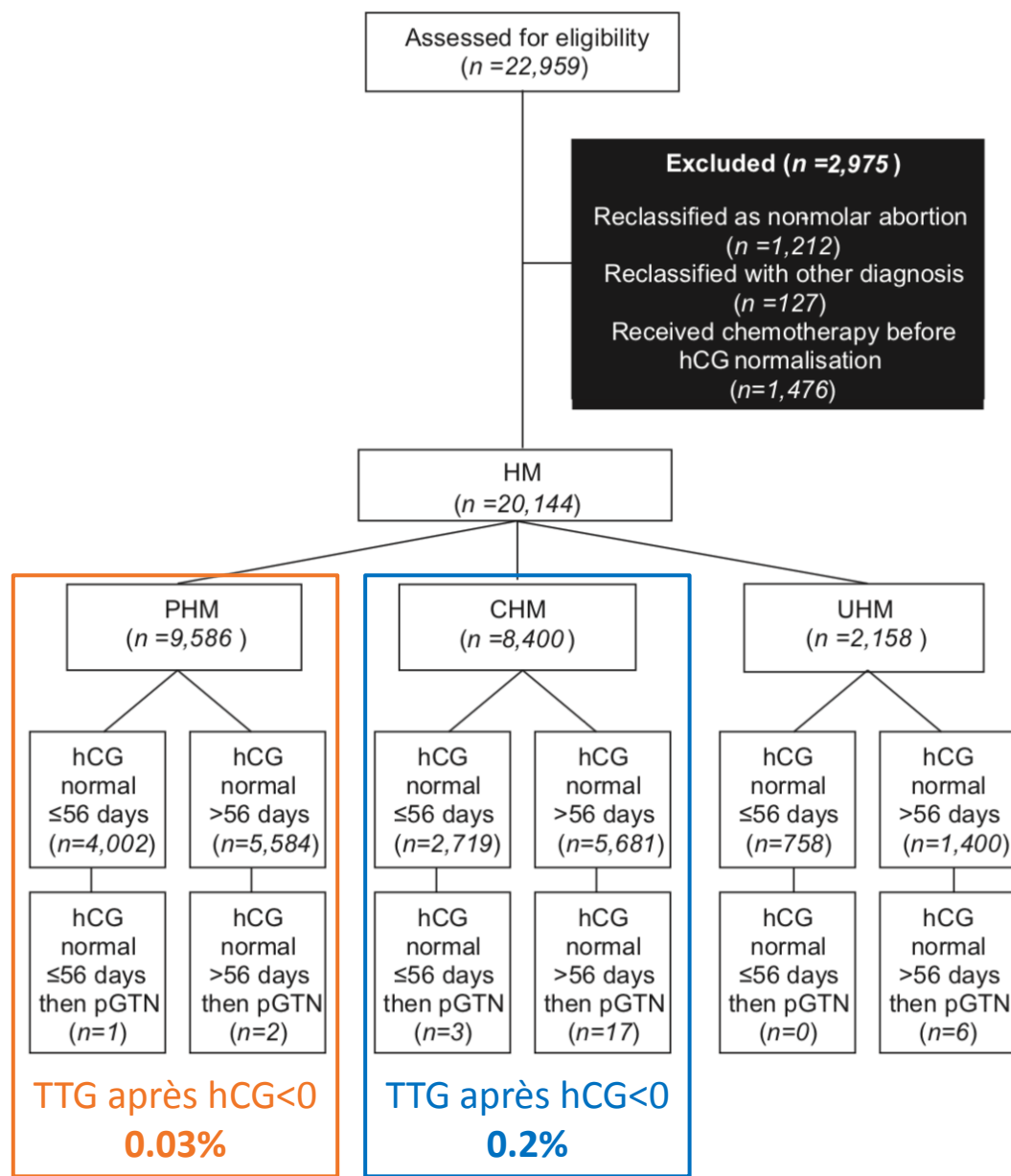
Grossesse non molaire

Quelle durée de suivi hCG après normalisation ?

Simplification du suivi hCG



- 4 Mômes complètes
- 2 Grossesses gémellaires
- 0 Mômes partielles



Suivi post évacuation

Recommandations françaises

Môle partielle

- hCG / semaine jusqu'à **normalisation confirmée sur 3 dosages** puis STOP

Môle complète

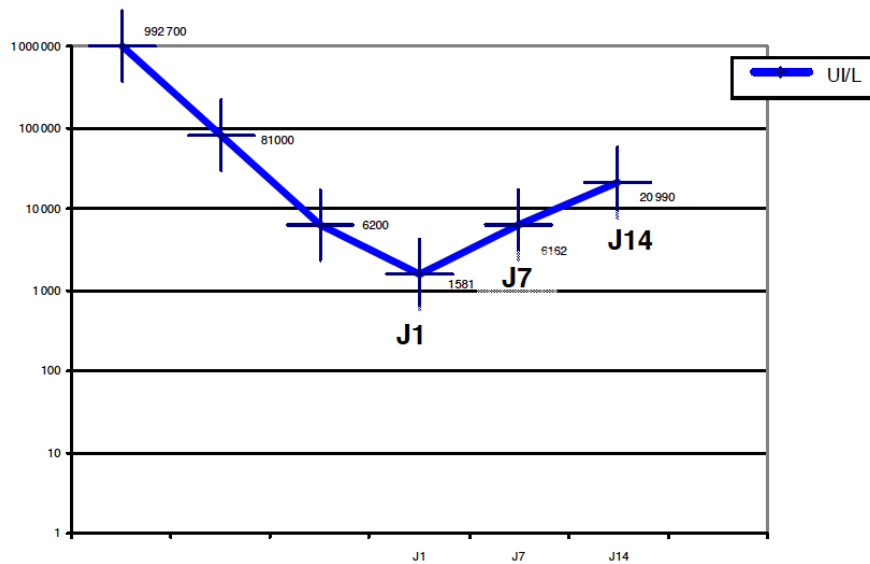
- hCG / semaine jusqu'à **normalisation puis /mois pendant 6 mois** puis STOP

Contraception pendant surveillance hCG

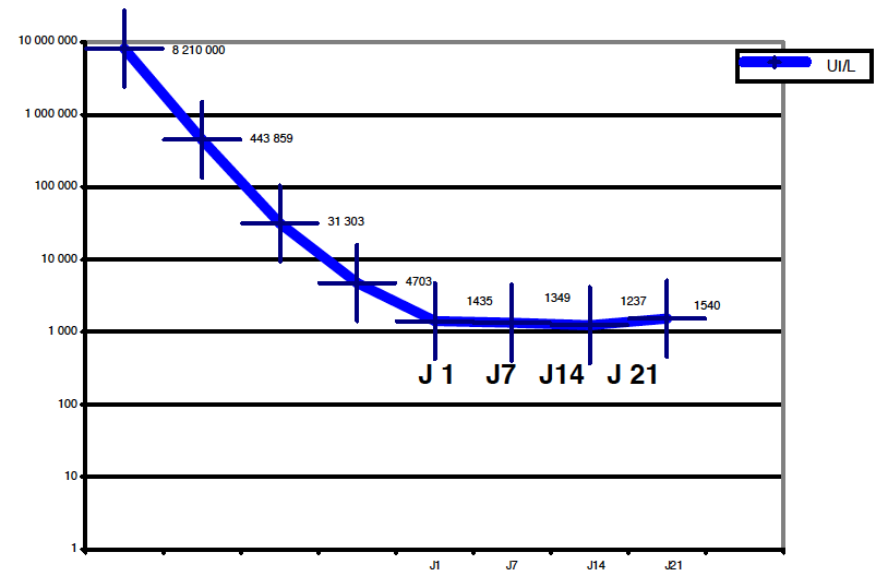
- Contraception efficace: éviter nouvelle grossesse
- Pas de contre indication aux œstroprogestatifs
 - Pas de sur risque de TTG post molaire
- Possibilité d'un dispositif intra-utérin

Critères FIGO : diagnostic de TTG post-molaire

Augmentation hCG



Stagnation hCG



Quels sont les types de tumeurs trophoblastiques ?

Môles invasives (75% des TTG)

Choriocarcinomes gestationnels (25% des TTG)

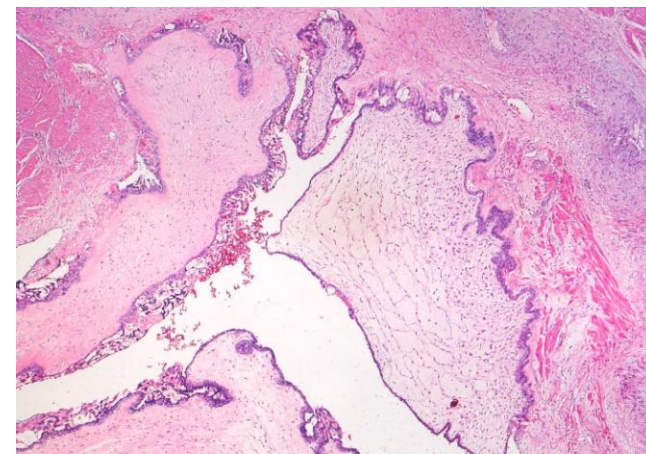
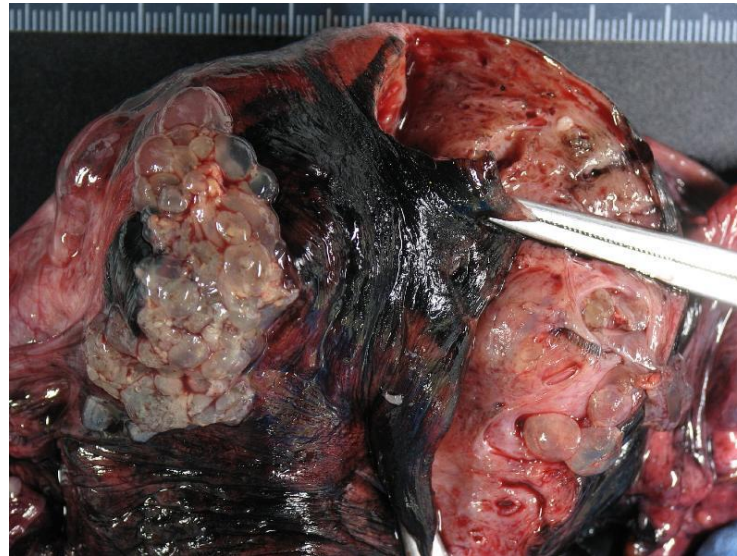
fréquentes

Tumeurs trophoblastiques du site d'implantation

Tumeurs trophoblastiques épithélioïdes

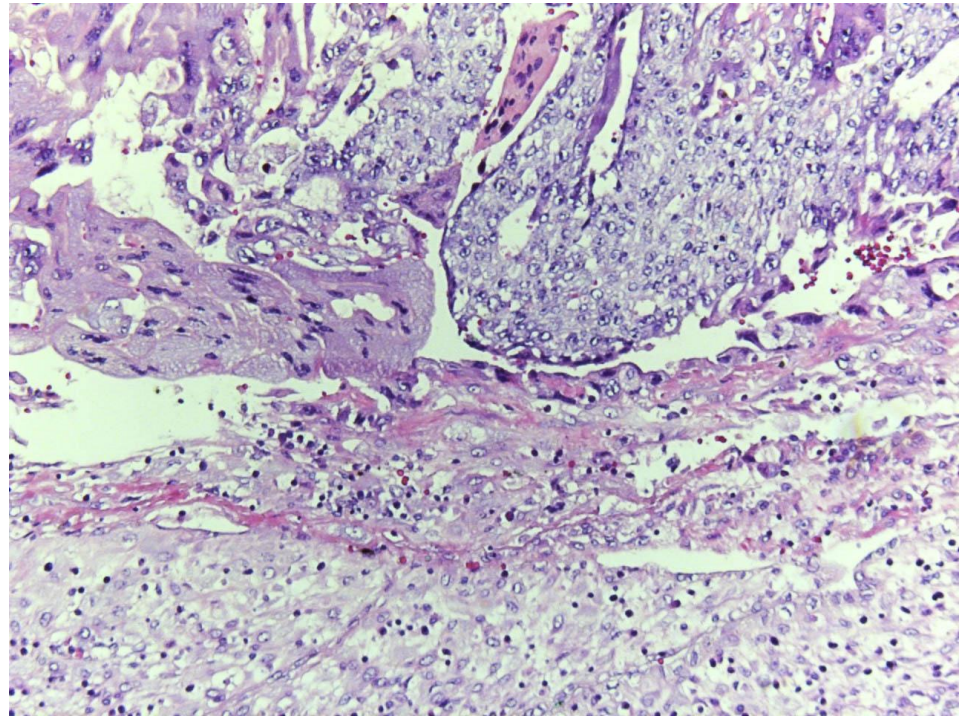
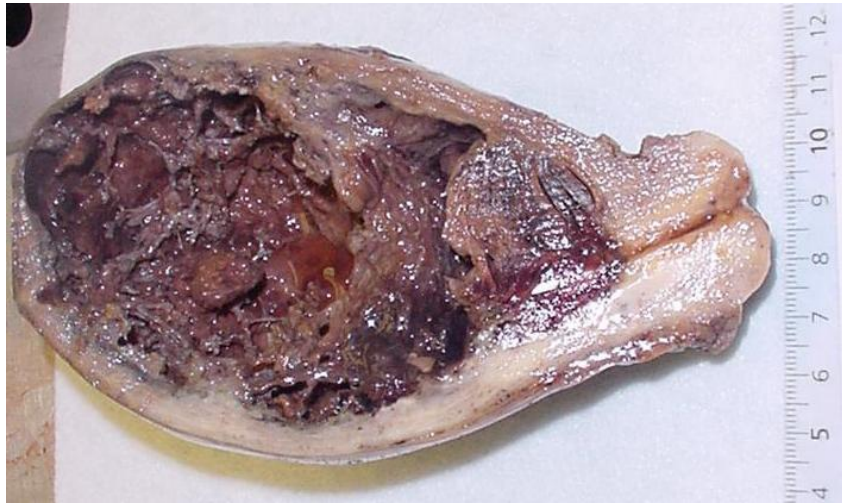
rare

Môle invasive



*Courtoisie Dr ALLIAS F,
Service de Pathologie,
Hôpital Lyon Sud*

Choriocarcinome gestationnel



*Avec la courtoisie du Pr DEVOUASSOUX M,
Service de Pathologie, Hôpital de la Croix Rousse, Lyon*

Histologie non nécessaire ... sauf pour

Deux formes rares:

La tumeur trophoblastique du site d'implantation

- 95 % des cas après accouchement normal
- envahissement vasculaire local de l'utérus, peu métastatique
- hCG faible, voisin de 100 UI/L

La tumeur trophoblastique épithélioïde

- encore plus rare
- même tableau clinique

Tumeur trophoblastique du site d'implantation



*Avec la courtoisie du Pr DEVOUASSOUX M,
Service de Pathologie, Hôpital de la Croix Rousse, Lyon*

Bilan d'imagerie

Recommandations françaises

- **Échographie pelvienne avec Doppler ou IRM pelvienne**
- **Scanner thorax + radio thorax si nodules**
- **Scanner abdomen pelvis**
- **IRM cérébrale**

Stade anatomique FIGO

Stade	Extension tumorale
I	Maladie confinée à l'utérus
II	Maladie étendue en dehors de l'utérus mais limitée aux structures génitales (annexes, vagin, ligament large)
III	Maladie étendue aux poumons avec ou sans atteinte connue du tractus génital
IV	Tout autre site métastatique (dont ganglions lymphatiques dans les TSI)

Score pronostique FIGO 2000

ATTENTION :

ce score n'est pas utilisable pour les TSI et les TTE (tumeurs peu chimiosensibles et faible taux d'hCG)

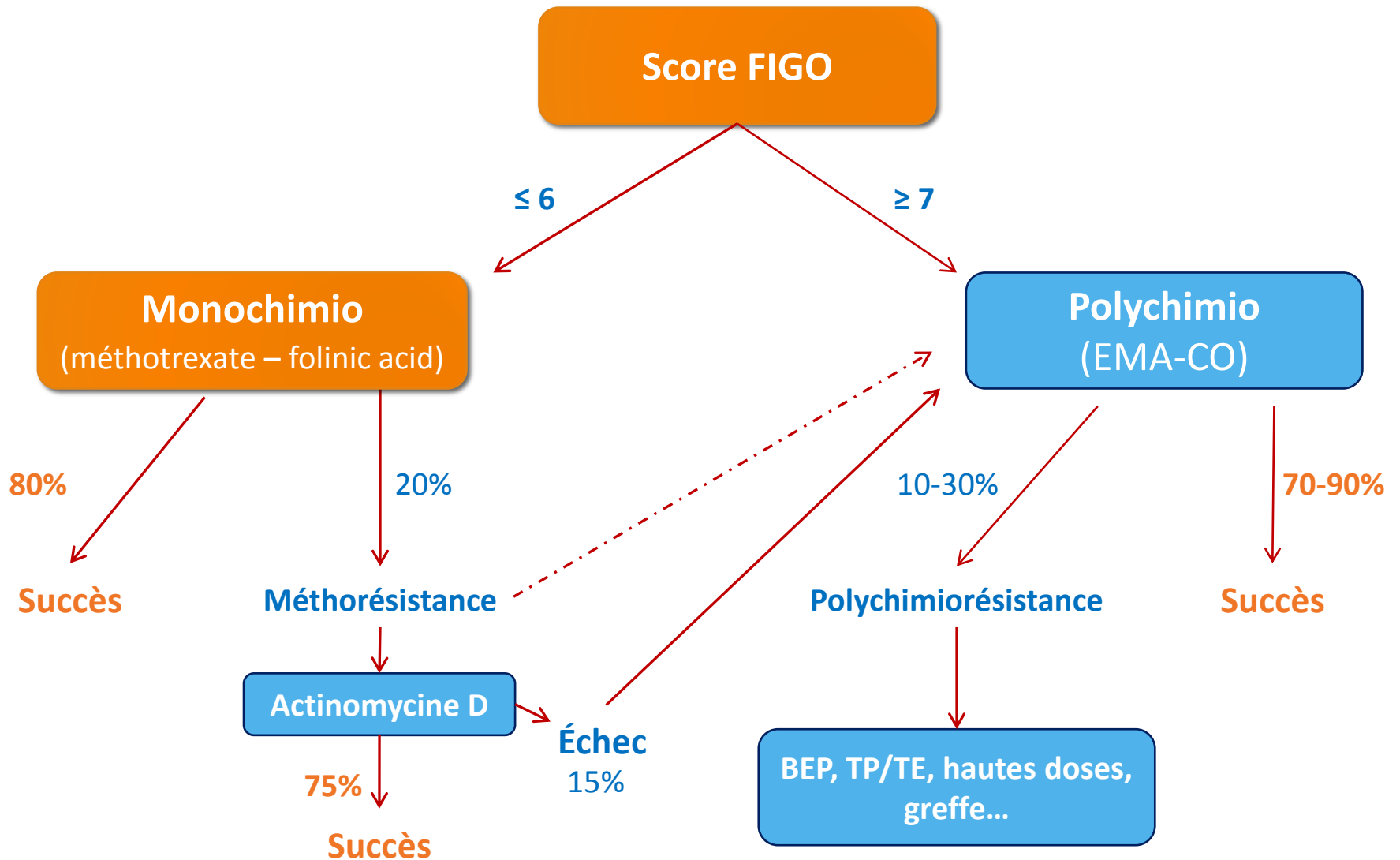
Variables pronostiques	0	1	2	4
Age	< 40 ans	> 40 ans		
Grossesse précédente	Môle hydatiforme	Avortement	Grossesse à terme	
Nombre de mois depuis la grossesse précédente ¹	< 4	4 - 7	7 - 13	> 13
hCG ² plasmatique avant traitement ²	< 10 ³	10 ³ - 10 ⁴	10 ⁴ - 10 ⁵	> 10 ⁵
Plus grande taille tumorale (cm)		3 - 5	> 5	
Sites métastatiques	Poumons	Rate - Rein	Tube digestif	Cerveau - Foie
Nombre de métastases ³	0	1 - 4	5 - 8	> 8
Echec d'une chimiothérapie préalable			Monochimio	Polychimio

¹ Intervalle entre la date de terminaison de la grossesse précédente et la date de début de traitement de la tumeur trophoblastique

² hCG totale

³ Pour les localisations pulmonaires, seuls celles visible à la radiographie pulmonaire sont dénombrées

Traitement des tumeurs trophoblastiques



TTG à haut risque: un groupe à part

- Mortalité globale TTG à 5 ans: 2%
- Mortalité TTG à haut risque: 12%
- Mortalité TTG à très haut risque: 38%
 - Risque de mort précoce (dans les 4 semaines)
 - 75% des morts précoces ont un score ≥ 13
 - Score FIGO ≥ 13 = Prise en charge en centre expert

Centre de référence



Université Claude Bernard



Lyon 1



Hospices Civils de Lyon

Historique du Centre Français de Référence

1999

- Création à Lyon (Pr Golfier, Pr Raudrant)

2006

- **Label INCa, Unité Pilote Tumeurs Rares**
- Création réseau de pathologistes référents

2009

- **Label INCa Centre Expert Tumeurs Trophoblastiques**

2015

- **Label INCa Centre de Référence TTG**



Université Claude Bernard



Lyon 1

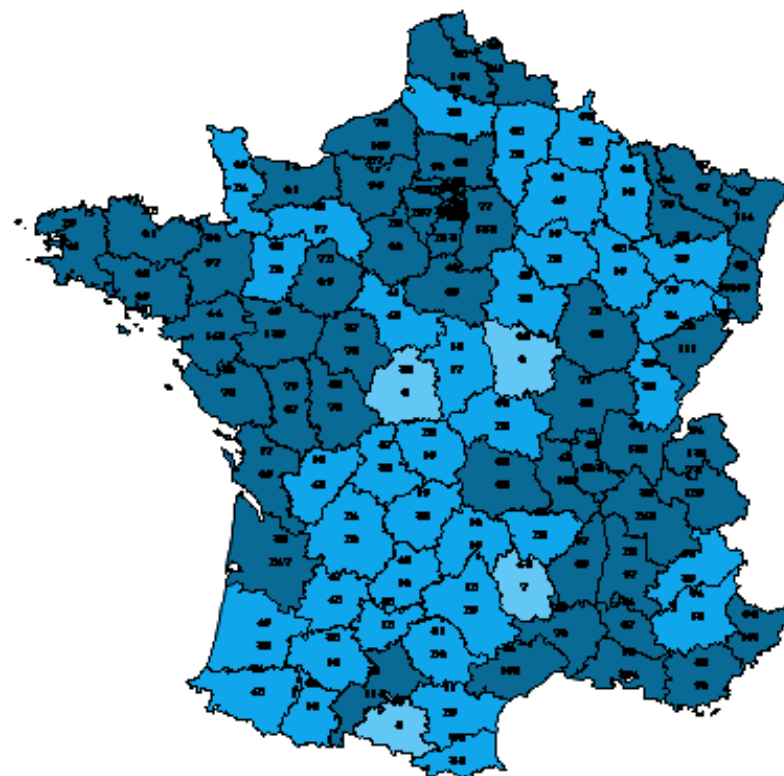
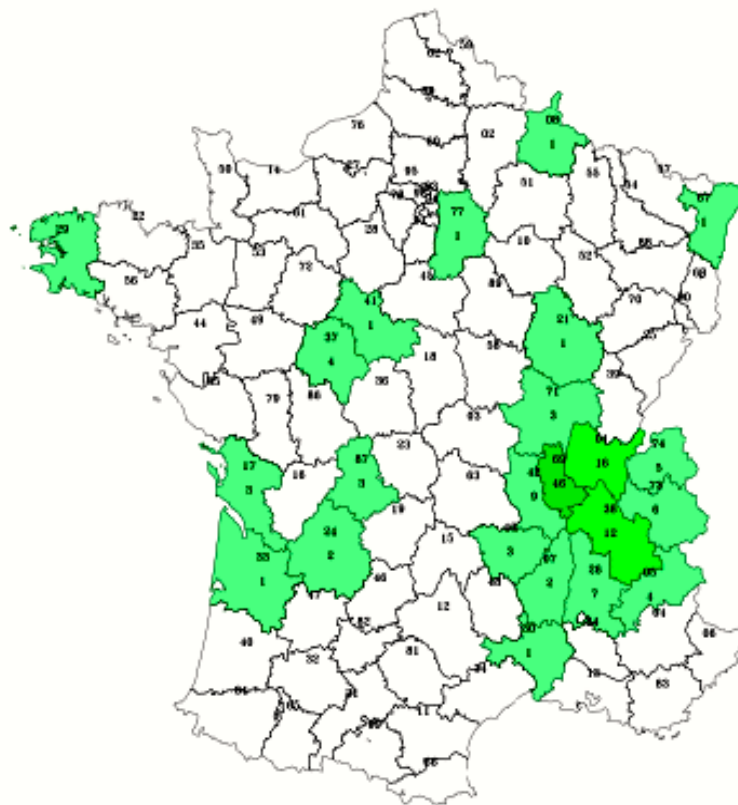


Hospices Civils de Lyon

Origine des patientes enregistrées au Centre

2001

2017



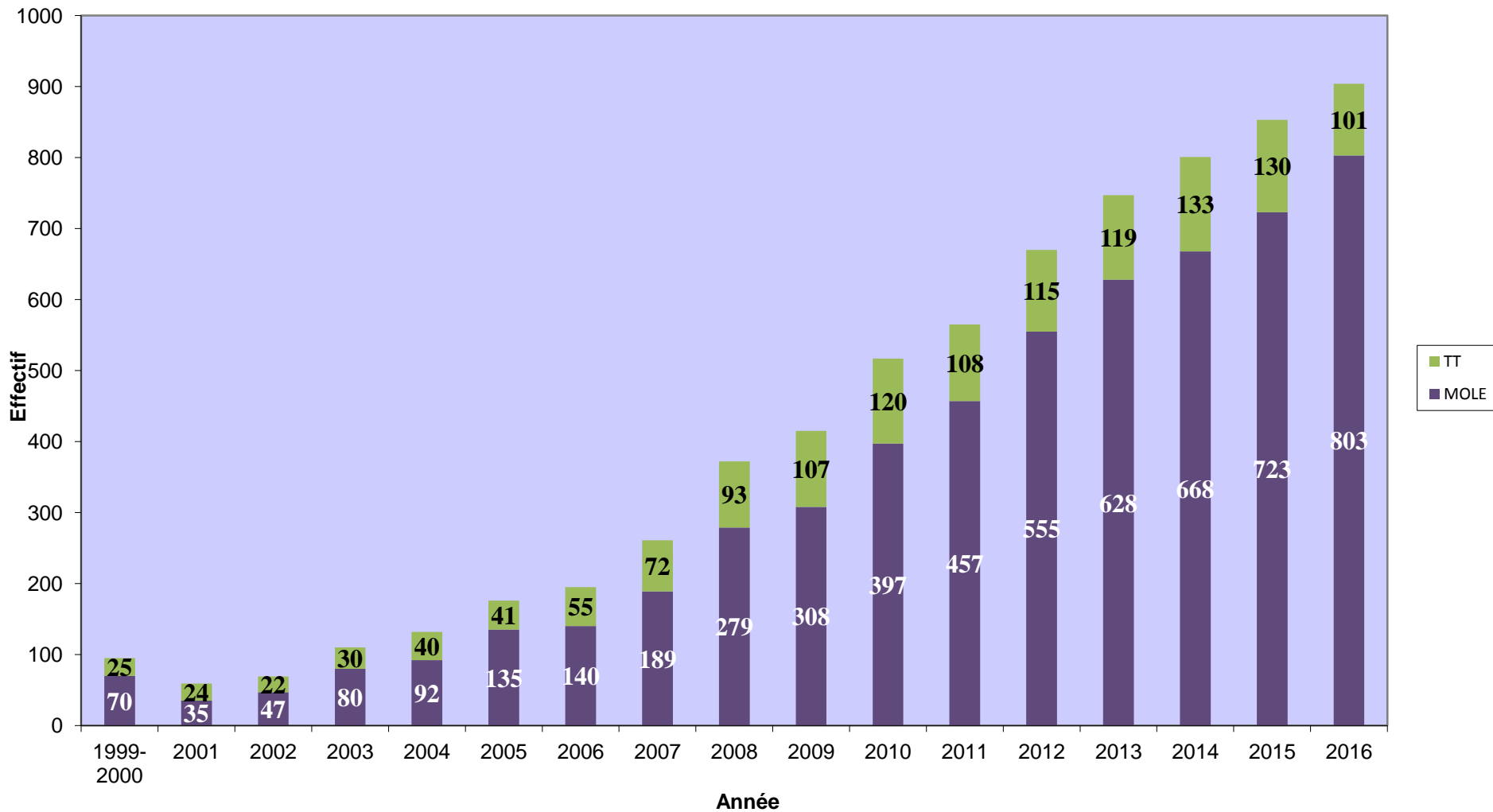
Nb patients



Nb patientes



Patientes enregistrées au Centre



FONCTIONNEMENT DU CENTRE DE REFERENCE



**DÉCLARATION
+/- AVIS**

Courbe hCG

**Relecture si pas
déjà demandée**

**Envoi formulaires
d'enregistrement**

Avis dans les 24h

CRMT

Pr P.MARCORELLES

Dr F.PELLUARD

Dr S.PATRIER

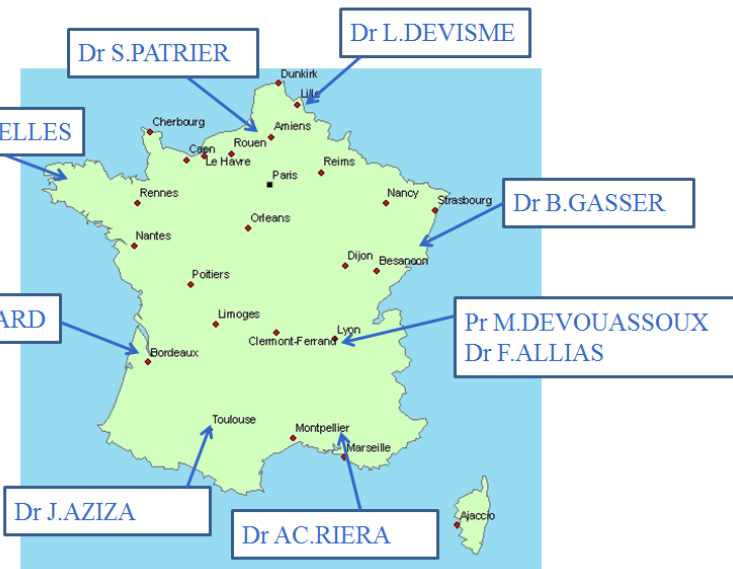
Dr L.DEVISME

Dr B.GASSER

**Pr M.DEVOUSSOUX
Dr F.ALLIAS**

Dr J.AZIZA

Dr AC.RIERA



JUSTIFICATION DES CENTRES DE REFERENCE

Prise en charge à optimiser:

- Limiter les curetages itératifs inutiles
- Faux diagnostics de TTG (non respect des critères FIGO)
- Hystérectomies inutiles
- Traitement précoce des vraies TTG
- Protocoles adaptés de chimiothérapie
- Cas difficiles

JUSTIFICATION DES CENTRES DE REFERENCE

Adéquation de la chimiothérapie ?

Tableau 5

Traitement de première ligne des tumeurs trophoblastiques à bas risque

Méthotrexate	Polychi- miothérapie	Hystérecto- mie isolée	Abstention	Total
118	12	10	4	144
82 %	8,3 %	7 %	2,7 %	100

Amélioration diagnostique

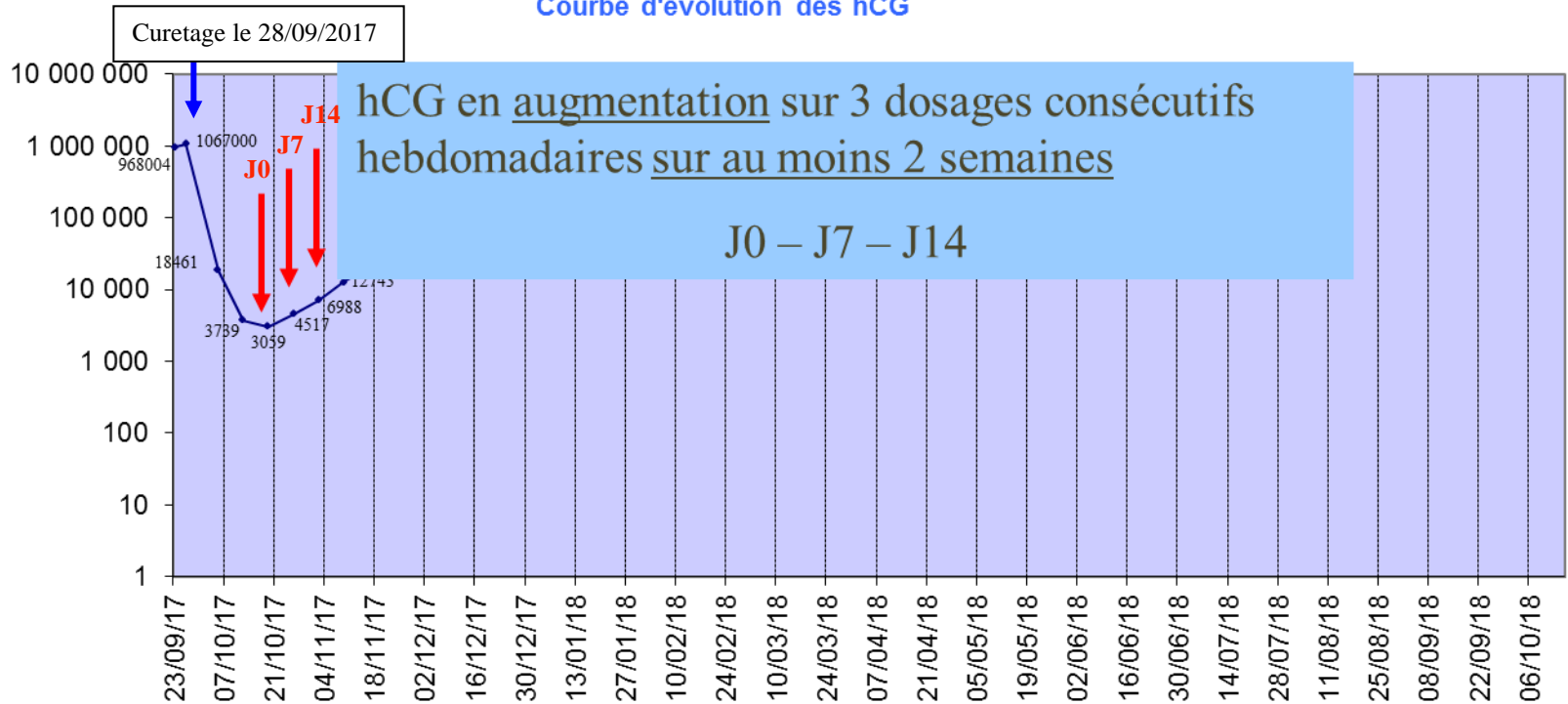
- **Relecture par pathologiste référent**
 - Concordance Initial / Référent
 - MHC : 96%
 - MHP : 64%
 - Grossesse molaire infirmée dans 7%
 - **Requalification en MHC dans 28%**



Madame VAG née en 1963

Courbe d'évolution des hCG

Résultats des dosages



Dates des prélèvements





CENTRE DE REFERENCE DES MALADIES TROPHOBLASTIQUES - LYON

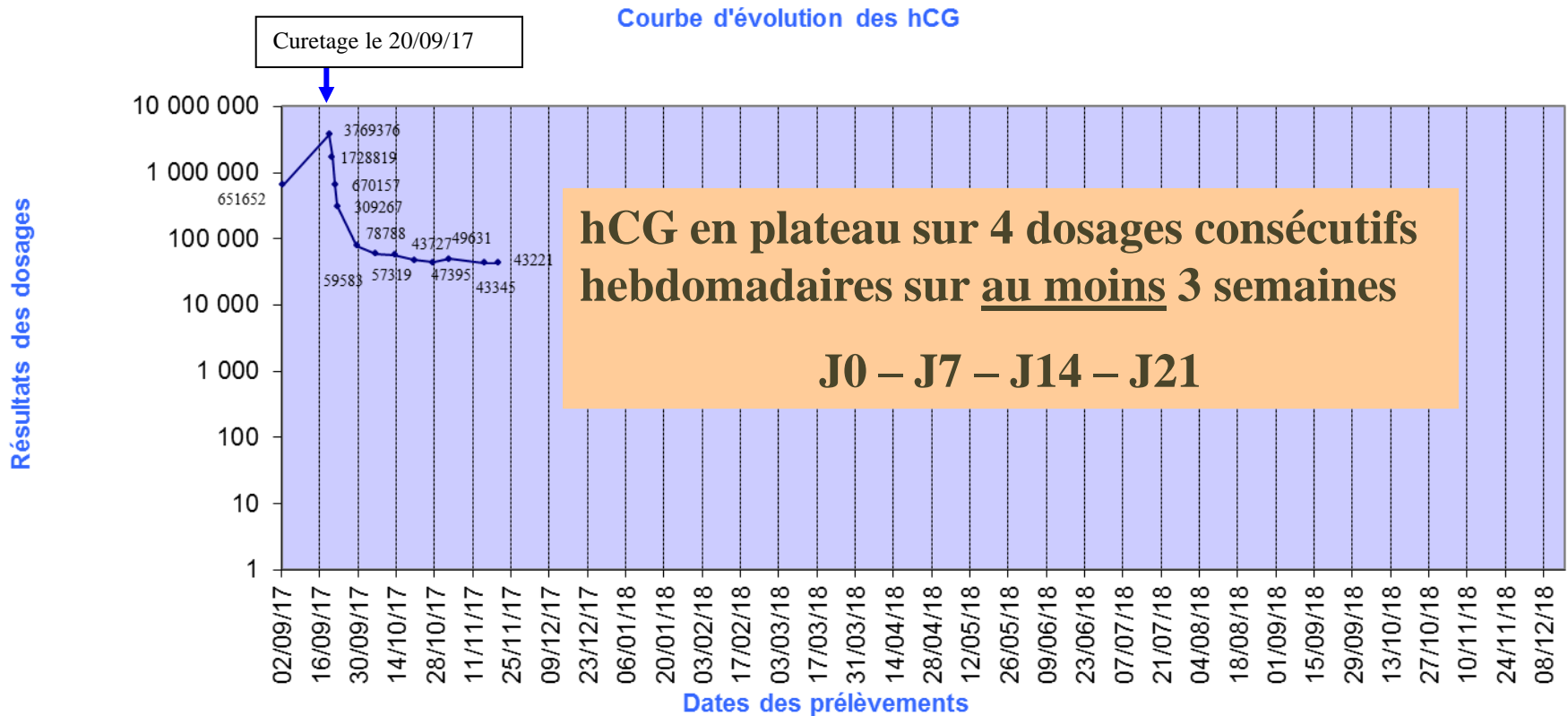
Centre Hospitalier Lyon Sud – Bâtiment 3 B – 2^{ème} étage

165 Chemin du Grand Revoyet - 69495 Pierre Bénite

Contact : Tél. 04.78.86.66.78 Fax. : 04.78.86.65.54

E-Mail : francois.golfier@chu-lyon.fr / jerome.massardier@chu-lyon.fr / pierre-adrien.bolze@chu-lyon.fr

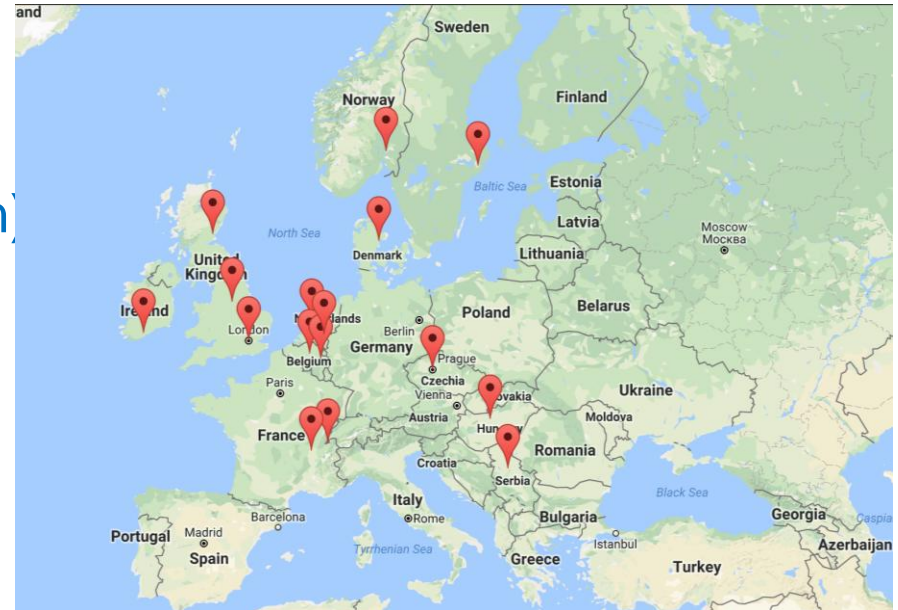
Madame **BER** née en 1984



Réseaux de Centres

Européen

- **EOTTD:** <http://eottd.org>
- Congrès annuel (2018 London)



International

- **ISSTD:** <http://isstd.org>
- Congrès international tous les 2 ans (2019 Toronto)
- Congrès « éducationnel » tous les ans (2018 Pékin)

Innovations diagnostiques et thérapeutiques



Université Claude Bernard



Lyon 1



Hospices Civils de Lyon

Innovations

1. **Génotypage moléculaire**
2. **Hystérectomie pour les TTG à bas risque**
3. **Essais cliniques d'immunothérapie**



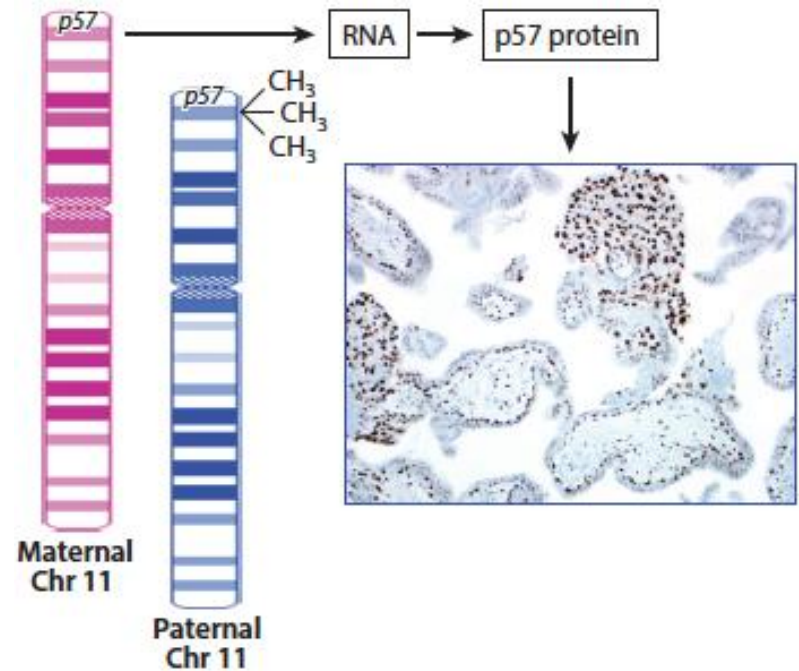
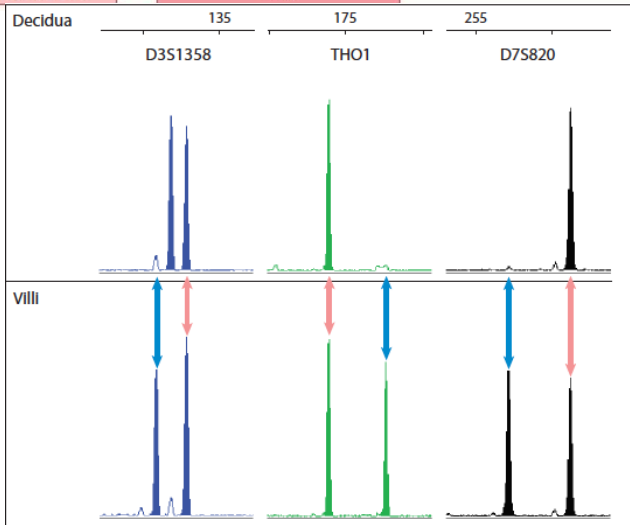
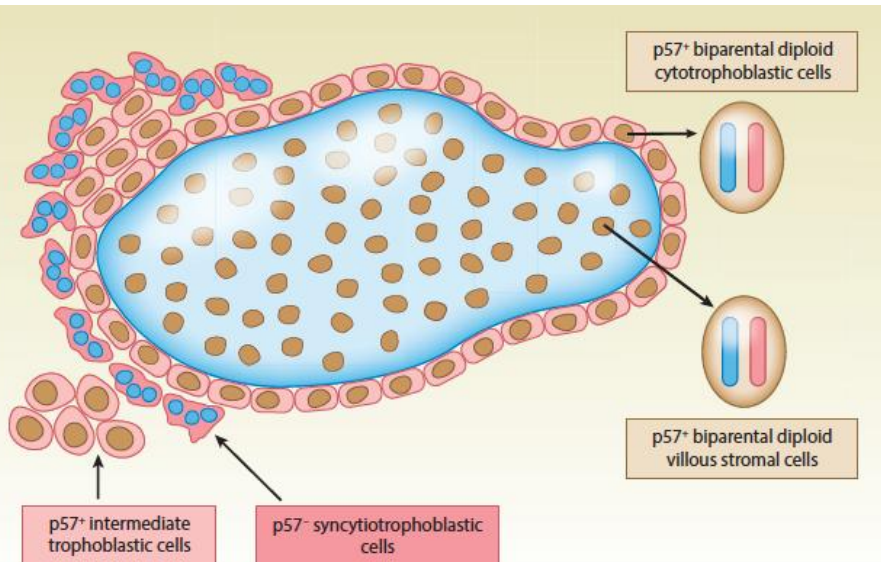
Université Claude Bernard



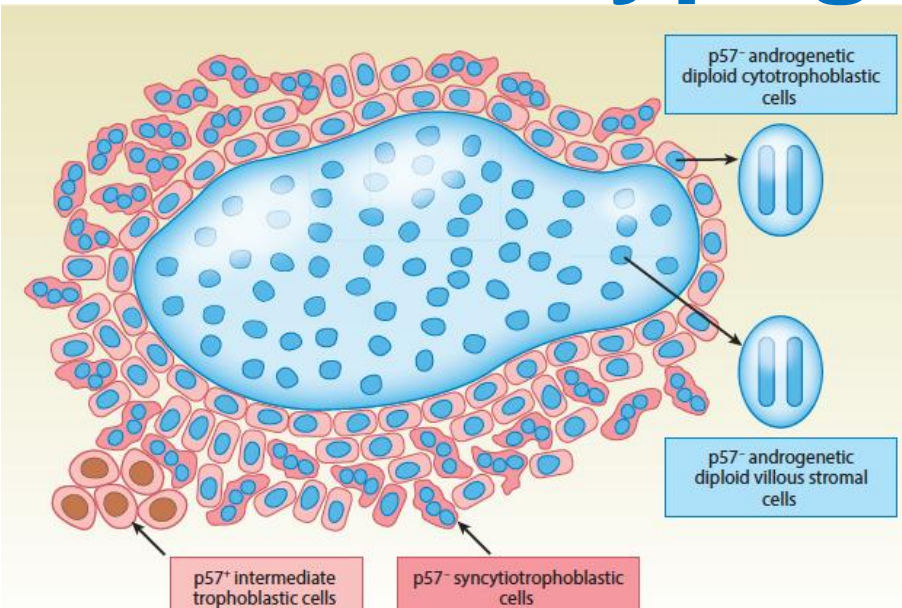
Génotypage moléculaire

**Villosité placenta normal
diploïde, biparental**

Expression p57 = présence gène maternel

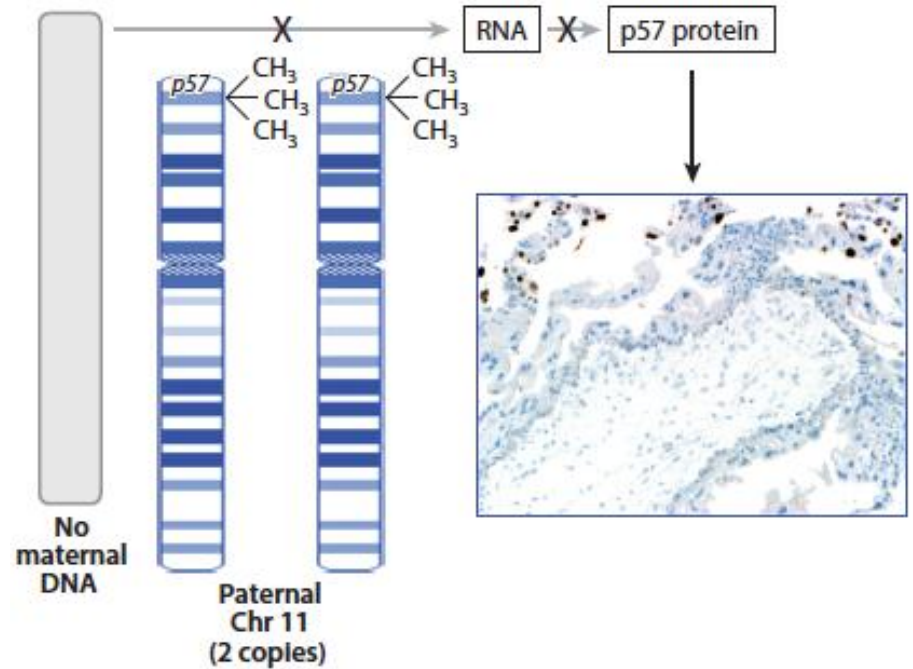
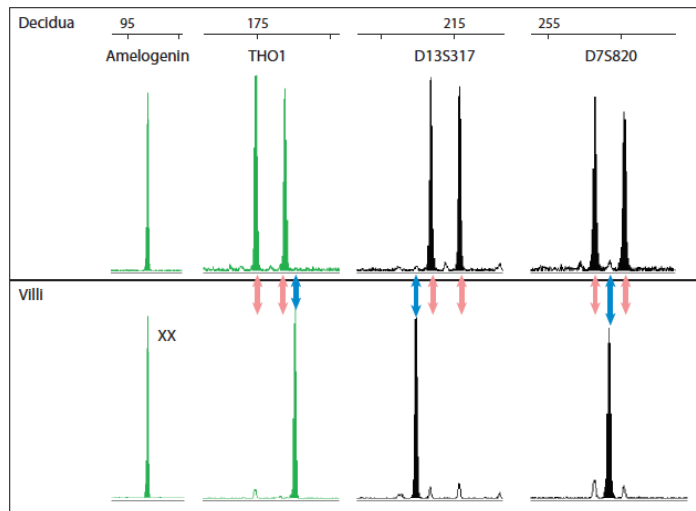


Génotypage moléculaire



Môle complète
diploïde, androgénétique

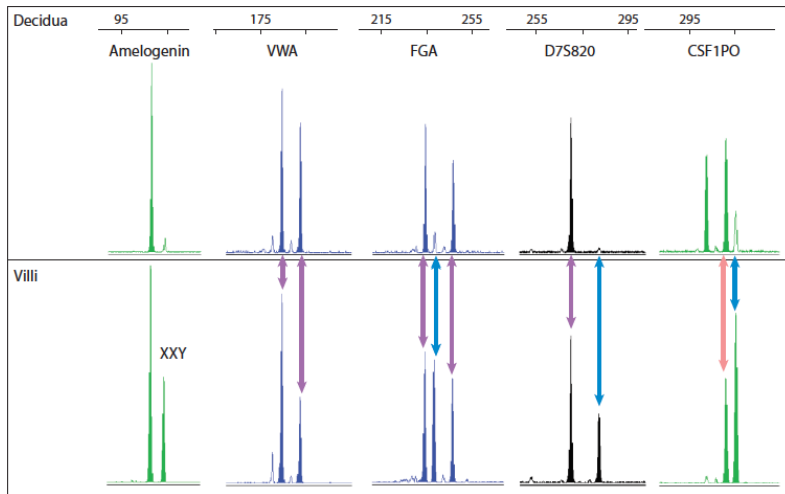
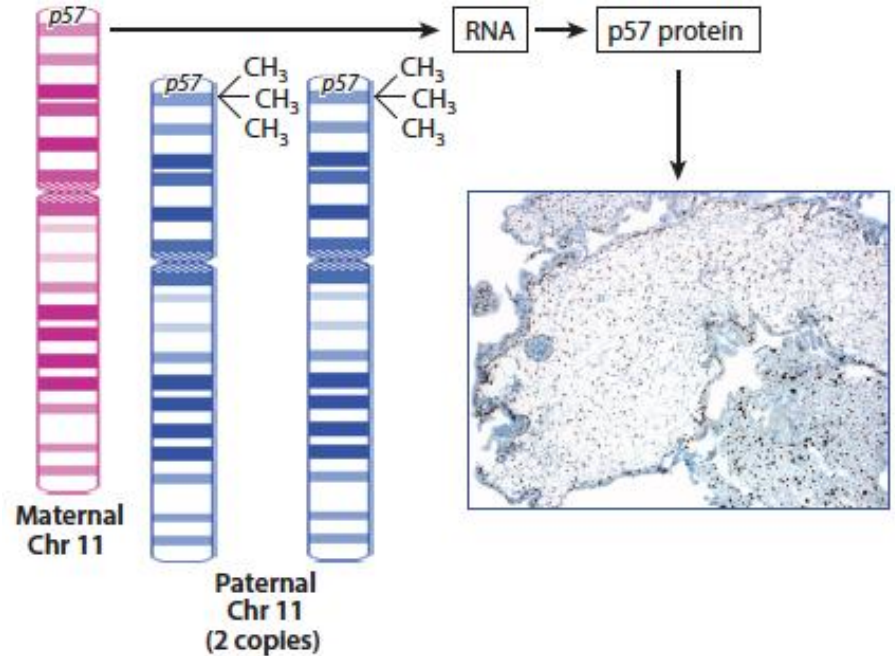
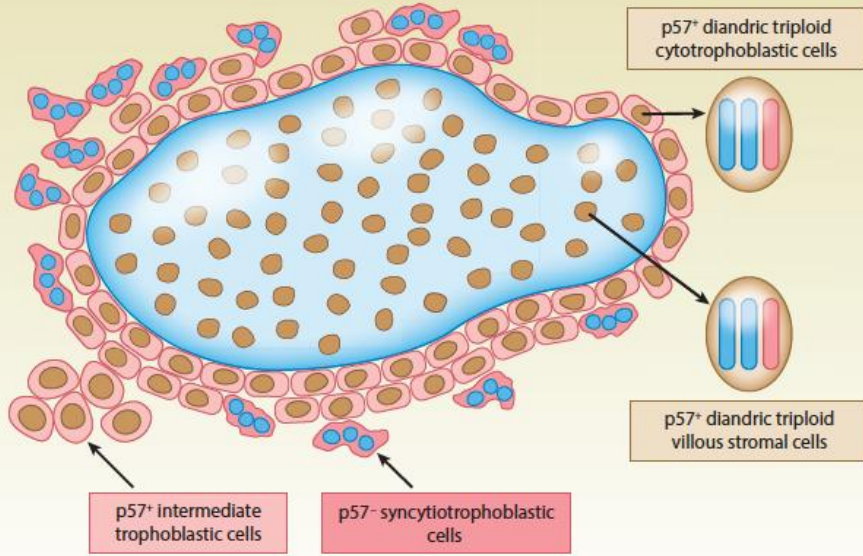
Perte d'expression de p57
 → pas de génome maternel



Génotypage moléculaire

**Môle partielle
triploïde, diandrique**

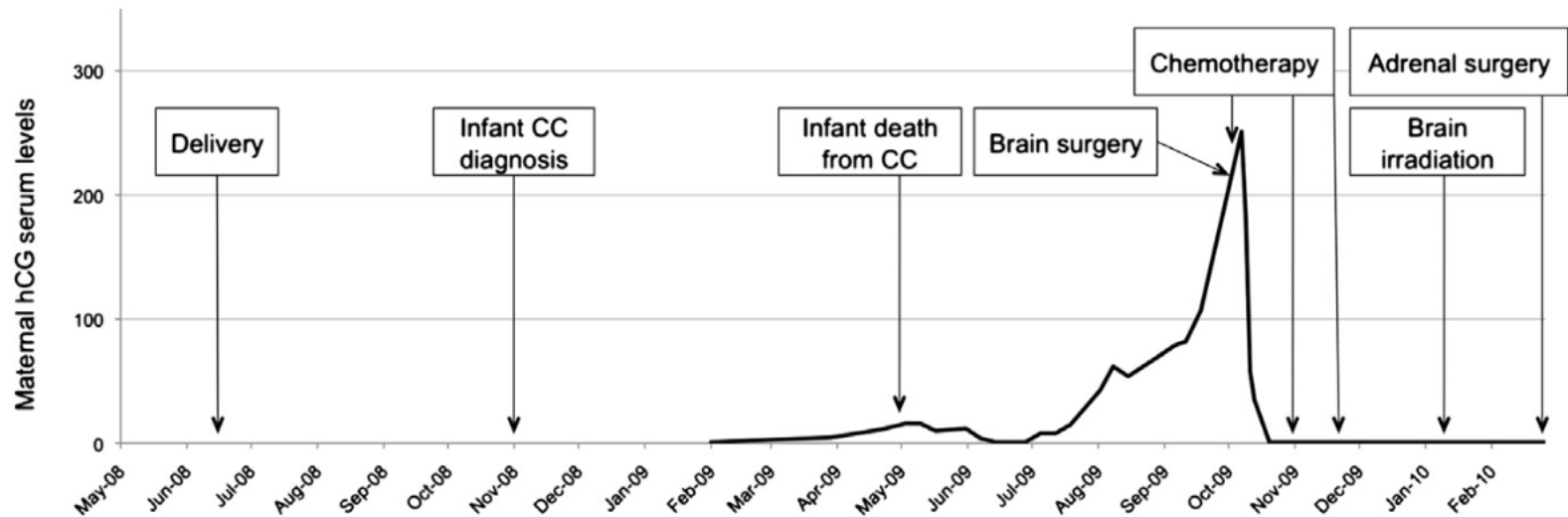
Expression p57 = présence gène maternel



Génotypage moléculaire des tumeurs

FIGURE

Maternal hCG follow-up



Postpartum hCG serum levels in the mother monitored weekly after diagnosis of choriocarcinoma in her infant. The hCG is expressed in international units per liter.

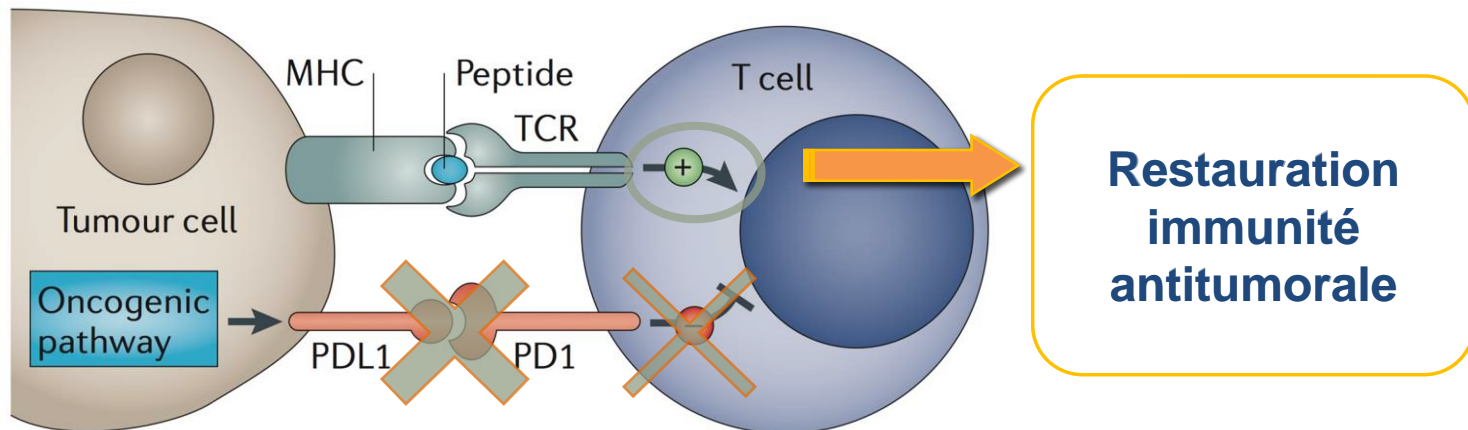
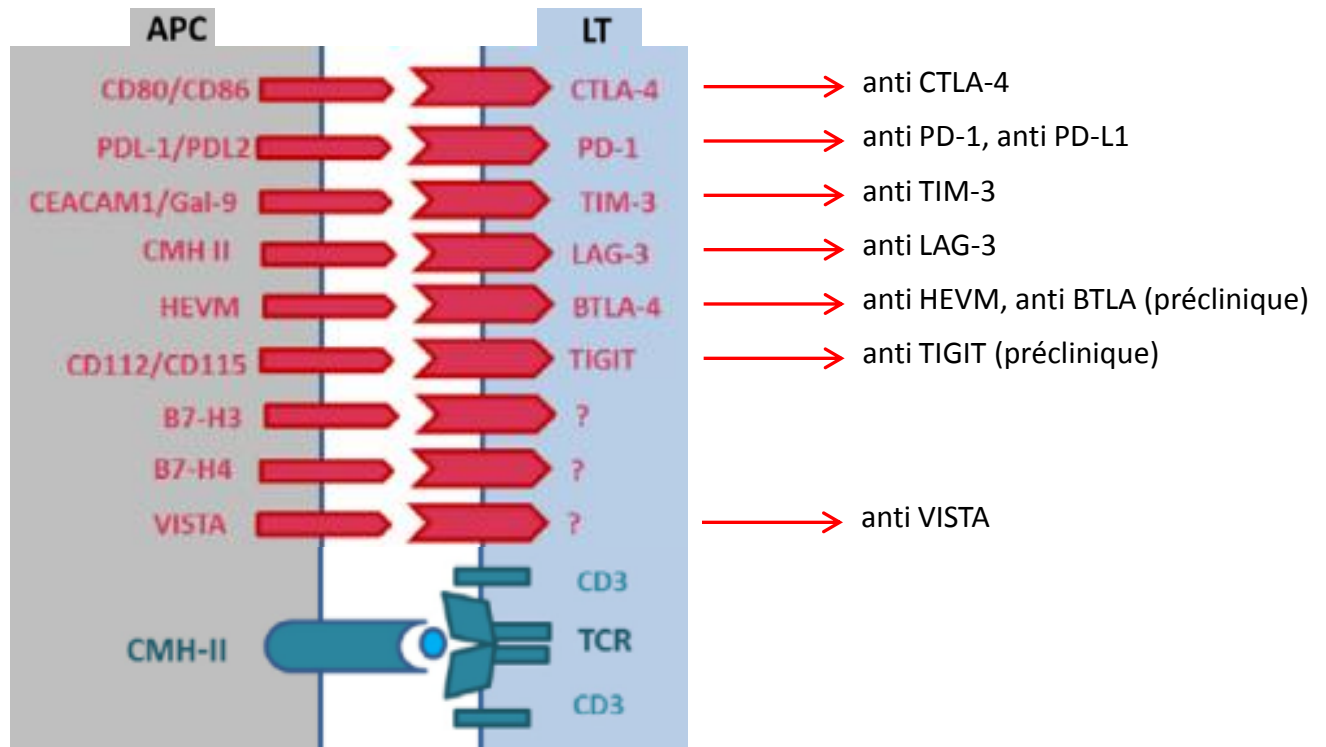
CC, gestational choriocarcinoma; hCG, human chorionic gonadotropin.

Bolze. Transplacental choriocarcinoma transmission. *Am J Obstet Gynecol* 2013.

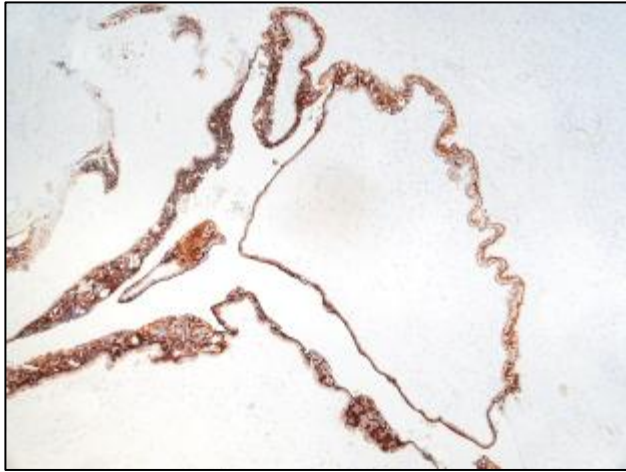
Hystérectomie pour TTG bas-risque

- **Efficacité : 82.4%** (95% CI 71.8-90.3)
 - En l'absence de métastases pré-opératoires
 - **Facteurs prédictifs d'échec :**
 - **Score FIGO 5-6: exact OR 8.961** (95%CI 1.60-64.96)
 - **Choriocarcinoma : exact OR 14.295** (95%CI 1.78-138.13)
- ➔ Seulement en **l'absence de désir de grossesse** et âge compatible

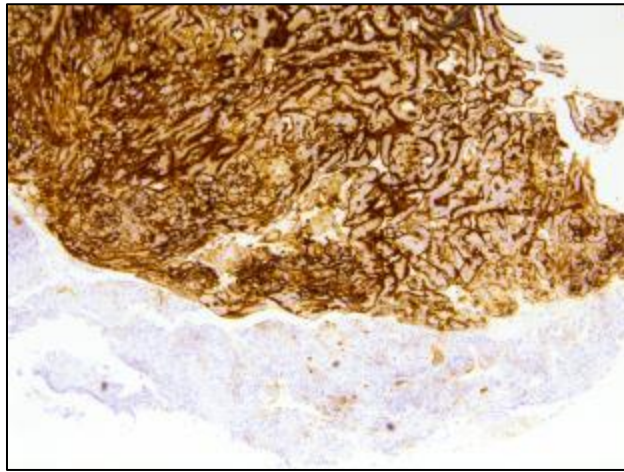
Ciblage molécules co-inhibitrices



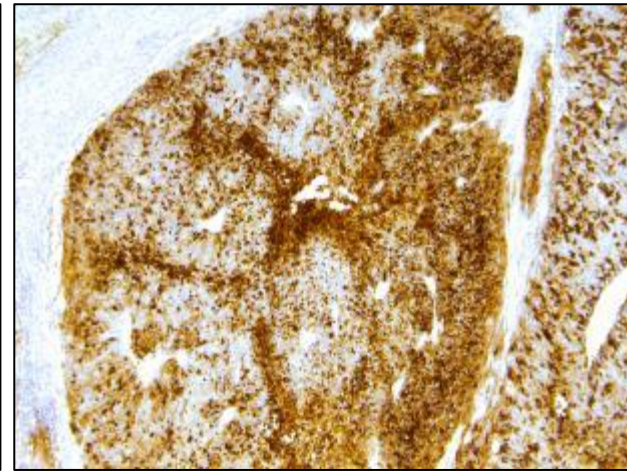
Expression PD-L1 dans les TTG



Môle invasive

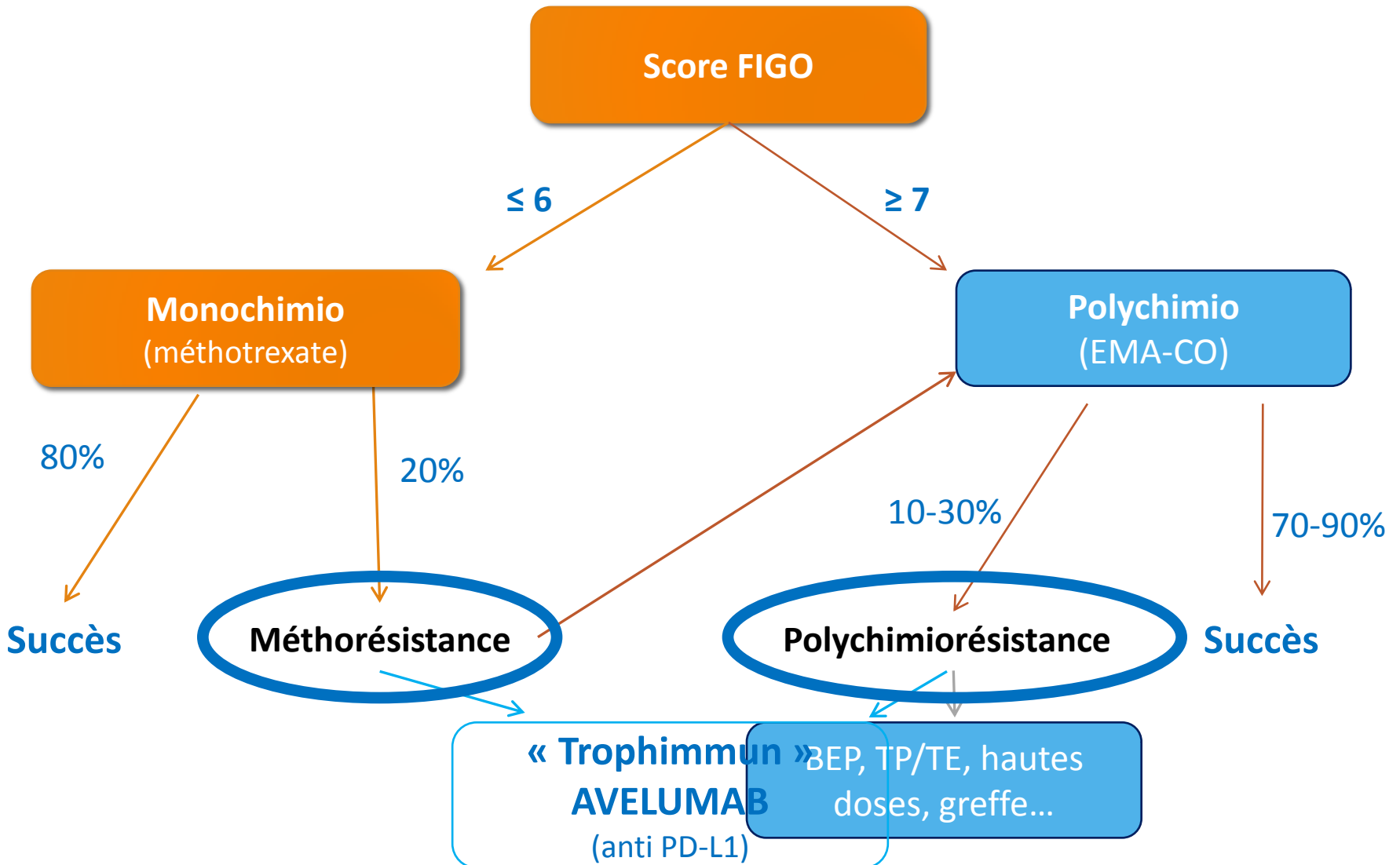


Choriocarcinome



Tumeur épithélioïde

Essai clinique Trophimmun



Essai multicentrique phase II

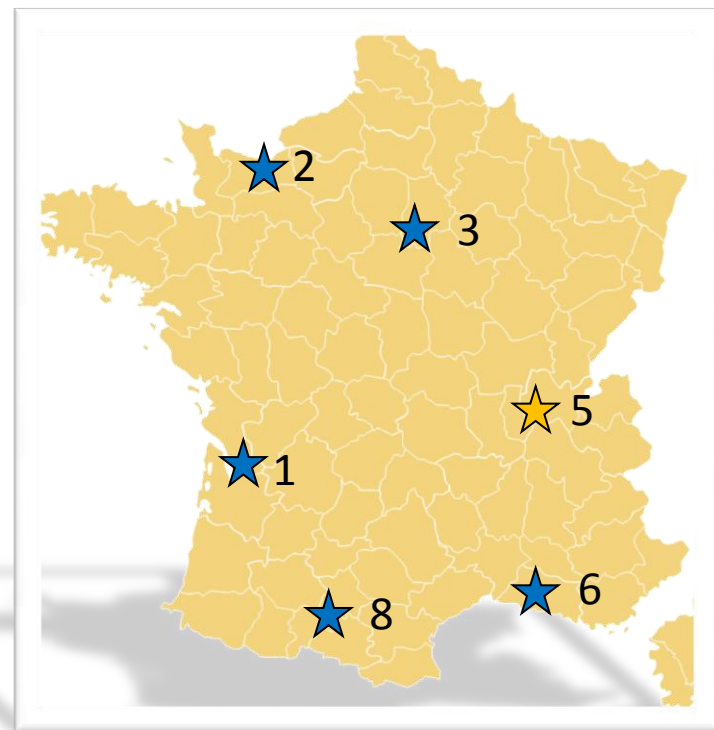
Avelumab (anti PD-L1) pour TTG chimiorésistante

Objectif: évaluer

- Efficacité
- Tolérance

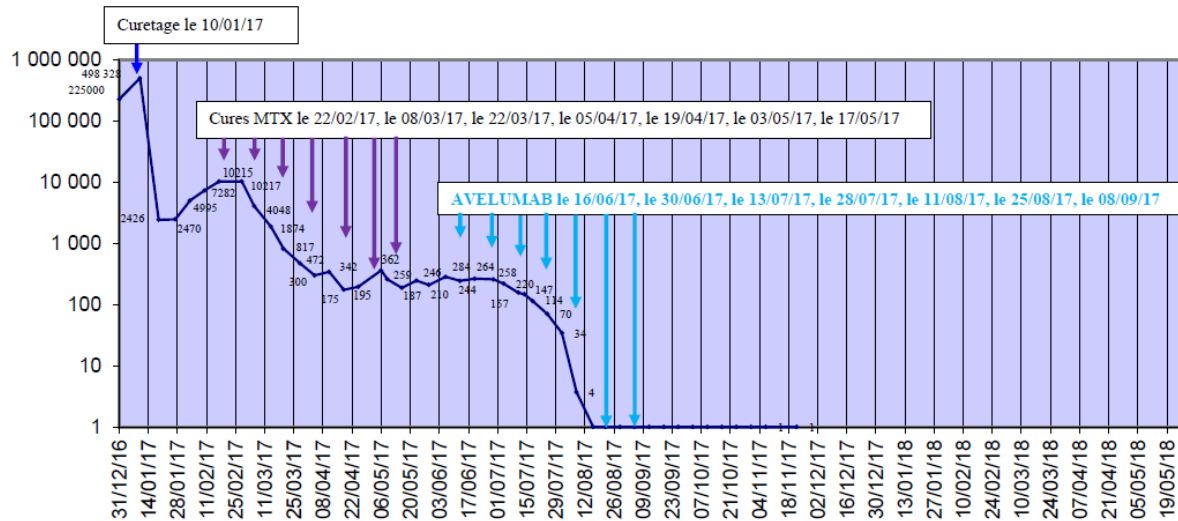
Translationnel:

- Critères prédictifs d'efficacité ?
- Mécanismes effecteurs ?

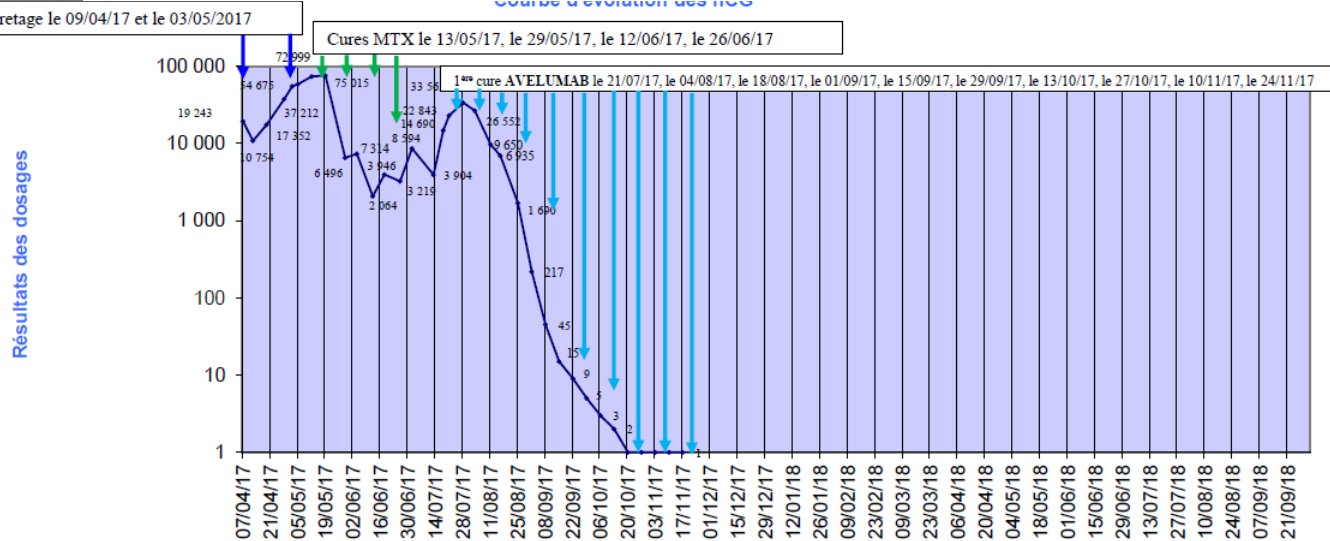


Succès avelumab pour TTG bas risque

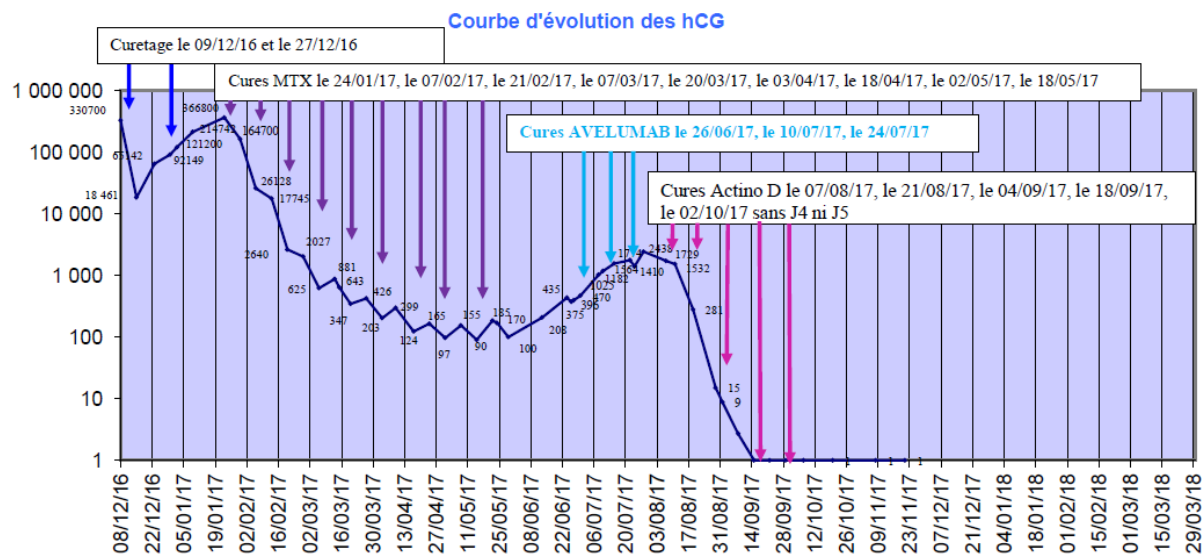
Courbe d'évolution des hCG



Courbe d'évolution des hCG



Échec avelumab pour TTG bas risque



Ce que vous devrez retenir

1. Une môle hydatiforme n'est pas une tumeur
2. Prise en charge des môles: « fertility sparing »
3. Survie à 5 ans des TTG: 98%
4. Création Centre de Référence: meilleur pronostic



Université Claude Bernard

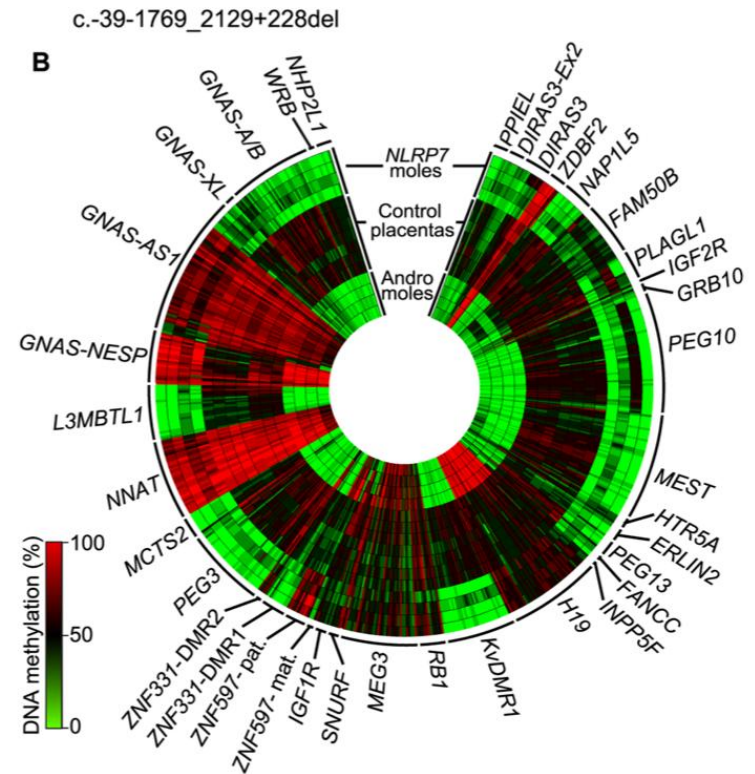


Fonctions de *NLRP7* ?

RESEARCH ARTICLE

Absence of Maternal Methylation in Biparental Hydatidiform Moles from Women with *NLRP7* Maternal-Effect Mutations Reveals Widespread Placenta-Specific Imprinting

Marta Sanchez-Delgado¹, Alejandro Martin-Trujillo¹, Chiharu Tayama², Enrique Vidal³, Manel Esteller^{3,4,5}, Isabel Iglesias-Platas⁶, Nandita Deo⁷, Olivia Barney⁸, Ken Maclean⁹, Kenichiro Hata², Kazuhiko Nakabayashi², Rosemary Fisher^{10,11}, David Monk^{1*}



→ Rôle dans le maintien de l’empreinte génomique ?

TTG à bas risque

Protocole Méthotrexate + acide folinique (8-day MTX regimen)

- ◆ **METHOTREXATE** 1mg /kg IM J1 J3 J5 J7
- ◆ **AC. FOLINIQUE** 10 mg per os J2 J4 J6 J8

Espacement entre les J1: 14 jours

Deux cures de consolidation après 1^{er} hCG négatif ++

Effacité et tolérance du protocole Méthotrexate

n = 465 TTG à bas risque guéries par MTX

- Taux de succès du 8-day MTX = 77,5 %
- Taux de guérison complète = 99 %
- Toxicité de grade 3 – 4 = 4,2 % (dont grade 4 = 1,4 %)

Efficacité et tolérance du protocole Méthotrexate

993 TTG à bas risque

n=465 TTG bas risque guéries avec MTX seul

- **Taux de récurrence à 5 ans: 5,7%**
- **Facteurs de risque de récurrence:**
 - Grossesse préalable = **accouchement** (HR=8,7)
 - Nbre de cures de MTX 5-8 (HR=6,7)
 - Nbre de cures de MTX ≥ 9 (HR=8,10)

TTG à haut risque

Protocole EMA-CO

1/2

Cure EMA :

J1	Etoposide	100 mg/m²
	Methotrexate	100 mg/m²
	Actinomycine D	0,5 mg
J2	Etoposide	100 mg/m²
	Actinomycine D	0,5 mg
	Acide folinique	15 mg 2 fois/j

Cure CO :

J8	Vincristine	1mg/m²
	Cyclophosphamide	600mg/m²

Espace entre les J1: 14 jours (2e EMA J15, J16)
Deux cures de consolidation après 1^{er} hCG négatif

Effacité et tolérance du protocole EMA-CO

n = 272

Taux de succès: 78 % de rémission complète

Toxicité hématologique (G-CSF possible)

Alopécie systématique

Mucite, Neuropathie

Aménorrhée régressive (sauf femme âgée)

TTG à haut risque avec FIGO ≥ 13

Induction par EP low-dose

EP :

J1	Etoposide	100 mg/m²
	Cisplatine	20 mg/m²
J2	Etoposide	100 mg/m²
	Cisplatine	20 mg/m²

2 à 3 cycles selon état clinique

Puis, soit EMA-CO « fort », soit EP-EMA

TTG à haut risque en échec d'EMA-CO ou post EP: **Protocole EP-EMA**

EP :

J1	Etoposide	150 mg/m²
	Cisplatine	150 mg/m²

EMA:

J8	Etoposide	100 mg/m²
	Méthotrexate	300 mg/m²
	Actinomycine D	0,5 mg DT
	Acide folinique	100 mg
J9	Etoposide	100 mg/m²
	Actinomycine D	0,5 mg DT

Espace entre les J1: 14 jours (2^{ème} EMA J15, J16)
Au moins deux cures de consolidation après 1^{er} hCG négatif